

SERUMENZYMAKTIVITÄTSPROFILE IM VERLAUF
VERSCHIEDENER LEBERERKRANKUNGEN
UND BEI HERZINFARKT

PETER ZELZER

1973

Druck- und Verlagsanstalt

Werner Blasaditsch · 89 Augsburg · Theodor-Heuß-Platz 3 · Telefon (0821) 25563

Printed in Germany

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

DIREKTOR: PROF. DR. E. BUCHBORN

SERUMENZYMAKTIVITÄTSPROFILE IM VERLAUF VERSCHIEDENER
LEBERERKRANKUNGEN UND BEI HERZINFARKT

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
VERFASST UND EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN
VORGELEGT

von Peter Zelzer
aus
Orschweier

1973



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. C. Scriba

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. R. Pickardt
Prof. Dr. med. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. 7. 1973

Herrn Prof. Dr. med. P. C. SCRIBA bin ich für die
Überlassung des Themas und für wertvolle Hinweise
zur Gestaltung der Arbeit zu Dank verpflichtet.

Frau Priv. Doz. Dr. med. R. PICKARDT möchte ich für
ihre Anleitung zur praktischen Durchführung der Ar-
beit, kritische Betreuung und für ihre unermüdliche
Hilfe besonders herzlich danken.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554608_0001

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	EINLEITUNG	1
2	METHODEN UND KLINISCHE BEDEUTUNG ERHÖH- TER ENZYMAKTIVITÄTEN IM SERUM	3
2.1	Prinzip der enzymatischen Analyse	4
2.2	Bestimmungsmethoden	8
2.2.1	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	9
2.2.2	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)	12
2.2.3	Lactat-Dehydrogenase (LDH)	14
2.2.4	Alpha-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (HBDH)	16
2.2.5	Hitzestabile LDH (HLDH)	18
2.2.6	Creatinphosphokinase (CPK)	19
2.2.7	Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)	22
2.2.8	Saure Phosphatase (SPH) mit tartrat- hemmbarer Phosphatase	24
2.2.9	Alkalische Phosphatase (APH)	28
2.2.10	Leucin-Amino-Peptidase (LAP)	30
2.2.11	Cholinesterase (CHE)	32
2.2.12	Alpha-Amylase	34
2.3	Übersicht über die diagnostische Aussagekraft pathologischer Enzymaktivi- täten im Serum	37
2.3.1	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)	37
2.3.2	Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)	39
2.3.3	Lactat-Dehydrogenase (LDH)	40
2.3.4	Alpha-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (HBDH)	42
2.3.5	Creatinphosphokinase (CPK)	44
2.3.6	Glutamat-Dehydrogenase	45
2.3.7	Saure Phosphatase (SPH)	46
2.3.8	Alkalische Phosphatase (APH)	47
2.3.9	Leucin-Amino-Peptidase (LAP)	48
2.3.10	Cholinesterase (CHE)	50
2.3.11	Alpha-Amylase	52
2.3.12	Enzymquotienten	54

	Seite
3	56
3.1	57
3.1.1	58
3.1.2	64
3.1.2.1	66
3.1.2.1	72
3.1.3	79
3.1.4	90
3.1.4.1	90
3.1.4.2	95
3.1.5	99
3.1.6	113
3.1.7	120
3.1.8	126
3.1.9	135
3.1.10	142
3.2	147
3.2.1	147
3.2.2	148
3.2.3	150
3.2.4	156
3.2.5	160
3.2.6	169

	Seite
3.2.7 Verhalten der Cholinesterase nach Herzinfarkt	173
<u>3.3 Diskussion</u>	180
3.3.1 Lebererkrankungen	180
3.3.2 Herzinfarkt	184
4 Zusammenfassung	190
5 Literaturverzeichnis	193

Liste der in der Arbeit verwendeten Abkürzungen
und Symbole einschließlich Enzyme-Commission-
Nummern der Enzyme (aus Barman, 3)

Abkürzungen:

ADP	Adenosin-5-Diphosphat
Alb.	Albumin
	α -Amylase (-1,4-Glucan 4-Glucanohydro- lase, EC 3.2.1.1)
ATP	Adenosin-5-Triphosphat
BKS	Blutkörperchen-Senkung
CHE	Cholinesterase (Acetylcholinhydrolase, EC 3.1.1.7)
CPK	Creatin-Phosphokinase (ATP: Creatin- phosphotransferase, EC 2.7.3.2)
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase (L-Glutamat: NAD Oxidoreduktase, EC 1.4.1.2)
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (L-Aspartat: 2-Oxoglutarat-Aminotransferase, EC 2.6.1.1)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transamniase (L-Alanin: 2-Oxoglutarat-Aminotransferase, EC 2.6.1.2)
HBDH	α -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (als LDH-Iso- enzym unter EC 1.1.1.27)
HLDH	Hitze-stabile LDH
LAP	Leucin-Aminopeptidase (L-Leucyl-Peptid-Hydrolase, EC 3.4.1.1)
LDH	Lactat-Dehydrogenase (L-Lactat: NAD-Oxidore- duktase, EC 1.1.1.27)
MDH	Malat-Dehydrogenase (L-Malat: NAD-Oxidoreduktase, EC 1.1.1.37)

Abkürzungen:

NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NADP	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NH_4^+	Ammonium-Ion
PI	Prothrombin-Index
SPH	Saure Phosphatase (Orthophosphor-Monoester-Phosphohydrolase, EC 3.1.3.2)

UV-Test: Bestimmungsmethode im Ultraviolett-Bereich (Wellenlänge unter 400 nm)

Symbole:

n	normaler Befund
(n)	grenzwertiger Befund
(↑)	leicht erhöhter Wert
↑	deutlich erhöhter Wert
↑↑	stark erhöhter Wert
(↓)	leicht erniedrigter Wert
↓	deutlich erniedrigter Wert
n - (↑)	normale bis leicht erhöhte Werte
n - ↑	normale bis deutlich erhöhte Werte
(↑) - ↑	leicht bis deutlich erhöhte Werte
n - (↓)	normale bis leicht erniedrigte Werte
n - ↓	normale bis deutlich erniedrigte Werte
(↓) - n	leicht erniedrigte Werte, die sich im weiteren Verlauf normalisieren

1. EINLEITUNG

Aufgabe in dieser Arbeit war es zunächst, Patienten mit Lebererkrankungen, deren klinisch gestellte Diagnose durch histologische Untersuchung eines Leberstanzzyinders gesichert war, kasuistisch zu erfassen und während des stationären Aufenthaltes die Enzymaktivitäten in der Verlaufskontrolle zu bestimmen. Die Arbeitsbedingungen für die Enzymaktivitätsbestimmungen entsprachen denen der routinemäßigen Labordiagnostik.

Die in der Arbeit bestimmten Enzyme, darunter einige in die Diagnostik neu eingeführte Enzyme (GLDH, aktivierte CPK, HBDH, CHE), sollten charakterisiert und in ihrer diagnostischen Aussagekraft kurz umrissen werden.

Die Bestimmung der Serumenzyme als eingeführte Untersuchungen dient der klinischen Diagnostik und Differentialdiagnostik von Leber- und Gallenwegserkrankungen sowie zur Verlaufsbeurteilung. Aus der Literatur wurden die bei den hier vorgestellten Erkrankungen beobachteten Enzymmuster zusammengestellt. Diese Muster, die in der tabellarischen Erfassung der Enzymbefunde unter dem Begriff "Sollwert" aufgeführt sind, sollen unter Einbeziehung weiterer Laboratoriumsbefunde (PI, Elektrophorese, Cholesterin, Bilirubin und BKS) mit den hier gemessenen Werten der Kranken kritisch verglichen werden.

Im zweiten Teil der Arbeit sollte das Enzymverhalten bei Patienten mit Herzinfarkt im Vergleich zu den Literaturwerten aufgezeigt werden. Im Vordergrund des Interesses stand hier die aktivierte CPK und die HBDH sowie die Überlagerung des Enzymmusters durch Leberstauung infolge Rechtsherzinsuffizienz.

2. METHODEN UND KLINISCHE

BEDeutUNG ERHÖHTER

ENZYMaktivitäten

IM SERUM

2.1 Prinzip der enzymatischen Analyse*

Die Aktivität eines Enzyms wird bestimmt durch Messung des Umsatzes des entsprechenden Substrates pro Zeiteinheit, entweder durch Messung der Abnahme der Substrat-Konzentration oder durch Messung der Zunahme der Konzentration eines Reaktionsproduktes. Grundsätzlich gibt es zwei Methoden zur Berechnung von Enzymaktivitäten:

1. Endwert- oder Zweipunktmethode:

Bei bekannten Substratkonzentrationen wird nach Ablauf der enzymkatalysierten Reaktion durch physikalische, chemische oder erneute enzymatische Analyse des Produktes oder des nicht umgesetzten Ausgangsmaterials die Enzymaktivität bestimmt. Meistens sind hierbei zwei Ansätze (Haupt- und Leerwert) erforderlich. Die Endwertmethode wird angewandt, wenn

- a) die Messung des Substrates oder eines Spaltproduktes eine chemische Reaktion voraussetzt,
- b) die Umsatzgröße oder die Nachweisempfindlichkeit des zu messenden Substrates so gering ist, daß lange inkubiert werden muß.

2. Kinetisches Verfahren:

Die Konzentrationsänderung wird fortlaufend registriert. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist eine lineare Funktion der Enzymaktivität.

Man unterscheidet:

a) Optischer Test nach Warburg und Christian:

Der Test beruht darauf, daß reduzierte Nucleotide (NADH und NADPH) Licht mit einem Maximum

*) Nach einer Boehringer -Firmendruckschrift

bei Wellenlänge 334 nm absorbieren, während die oxydierten Formen (NAD und NADP) keine Absorption zwischen 300 und 400 nm zeigen. Jede Dehydrogenase Reaktion, bei der entweder NAD oder NADP oxydiert wird, kann durch Registrierung der Extinktionszunahme bzw. Abnahme bei 334 nm oder bei einer Wellenlänge im Bereich des Absorptionsmaximums gemessen werden. Die entstehende Menge von NADH (NADPH) bzw. von NAD (NADP) ist der Extinktionsänderung proportional.

Enzymreaktionen, die von Nicotinamid-adenin-dinucleotiden unabhängig sind, können mit dem Dehydrogenasesystem gekoppelt werden (= Indikatorreaktion) und somit gemessen werden (z. B. GOT). Für die CPK Bestimmung wiederum muß die Indikatorreaktion noch durch eine zwischengeschaltete Hilfsreaktion mit der Enzymreaktion gekoppelt werden.

- b) Ein Spaltprodukt wird aufgrund seiner Eigenfarbe bei zugehöriger Wellenlänge direkt gemessen.
- c) Durch Vermittlung von Phenazinmethosulfat wird der Wasserstoff von NADH oder NADPH auf einen Akzeptor übertragen, der dadurch in eine farblose oder gefärbte Verbindung umgewandelt wird.

Grundlage aller Photometrischer Messungen ist das Gesetz von LAMBERT-BEER:

$$I \qquad E = \epsilon \cdot c \cdot d$$

Hierbei ist E die Extinktion, c die Konzentration der zu messenden Substanz, d die Schichtdicke und ϵ der molare Extinktionskoeffizient,

eine für jeden Stoff bei gegebener Wellenlänge charakteristische Konstante. Durch Auflösung nach c ergibt sich:

$$\text{II} \quad c = \frac{E}{\epsilon \cdot d}$$

Als Enzymeinheit verwenden wir die Internationale Einheit (U). Sie ist definiert als die Enzymmenge, die bei 25 °C 1 μ Mol Substrat pro Minute umsetzt:

III

$$\text{Aktivität: } 1 \text{ U} = \frac{1 \text{ } \mu \text{ Mol Substrat-Umsatz}}{\text{min}} = \frac{\Delta c}{\text{min}}$$

Durch Kombination mit II erhält man für die Aktivität A:

IV

$$A = \frac{E}{\text{min} \cdot \epsilon \cdot d} \left[\frac{\mu \text{ Mol}}{\text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{cm}} = \frac{\mu \text{ Mol}}{\text{min} \cdot \text{ml}} \right]$$

Da definitionsgemäß der Substrat-Umsatz eines μ Mol pro Minute einer Internationalen Einheit U entspricht, ergibt sich als Dimension für die Aktivität A: U / ml.

Da U eine sehr große Einheit ist, rechnet man mit dem tausendsten Teil: 1 U = 1000 mU.

Unter Berücksichtigung des Gesamt- (V) und Probevolumens (v) kommt man zu folgender Gleichung für

die Berechnung von Enzymaktivitäten:

$$V \quad \frac{\text{mU}}{\text{ml}} = \frac{E \cdot 1000 \cdot V}{\text{min} \cdot \epsilon \cdot d \cdot v}$$

Für eine Methode bleiben Gesamtvolumen, Probenvolumen, Schichtdicke und molarer Extinktionskoeffizient immer konstant, man kann sie daher zu einem Faktor zusammenfassen:

$$VI \quad f = \frac{10^3 \cdot V}{\epsilon \cdot d \cdot v}$$

Dann ergibt sich aus Gleichung V:

$$VII \quad \frac{\text{mU}}{\text{ml}} = \frac{\Delta E}{\text{min}} \cdot f$$

Wir verwenden für die kinetische Messung einen Küvettenwechselsautomaten mit angeschlossenem Schreiber. Man kann hiermit die Enzymaktivität direkt aus dem geschriebenen Winkel Alpha zur Nulllinie berechnen. Dazu muß Formel VII abgewandelt werden:

Nimmt man den Tangens des Winkels Alpha, dann ergibt sich bei einer Papierbreite 'a' in cm für E = 1,000 und einer Papiervorschubgeschwindigkeit in cm/min für

$$VIII \quad \tan \phi = \frac{E \cdot a \text{ cm} \cdot \text{min}}{\text{cm}}$$

Durch Einsetzen von VII:

$$IX \quad \frac{\text{mU} \cdot \text{min}}{\text{ml} \cdot f} = \frac{\tan \phi}{a \cdot \text{min}} \quad \text{oder} \quad \frac{\text{mU}}{\text{ml}} = \frac{f \cdot \tan \phi}{a}$$

Ist der Faktor f für die einzelnen Enzyme bekannt, kann man Tabellen errechnen, aus denen die Enzymaktivität bei bekanntem Winkel direkt abgelesen werden kann.

Da die Messung bei einer Wellenlänge von 334 nm gegenüber äußeren Einflüssen wie Änderungen im Stromnetz sehr empfindlich ist, so daß kein geradliniger Verlauf des Schreibers resultiert, haben wir den Test bei einer Wellenlänge von 366 nm durchgeführt.

Literatur: 4, 8, 12, 13

2.2 Bestimmungsmethoden

Folgende Enzyme wurden bestimmt:

Cytoplasmatische und mitochondriale Enzyme:

1. GOT (zytoplasmatisch und mitochondrial)
2. GPT (zytoplasmatisch)
3. LDH (zytoplasmatisch)
4. HBDH
5. HLDH
6. CPK (größtenteils zytoplasmatisch,
daneben auch mitochondrial)
7. GLDH (mitochondrial)
8. SPH (lysosomal)

Membranenzyme:

9. APH

10. LAP

Sekretionsenzyme:

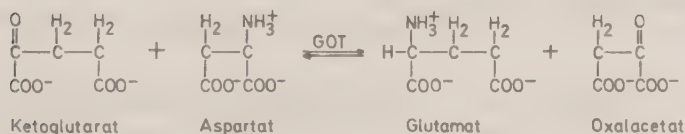
11. CHE

12. Amylase

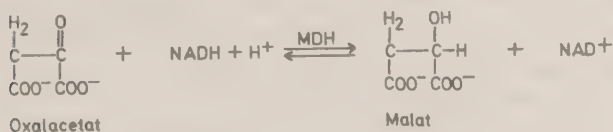
2.2.1 Bestimmung der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)*

Prinzip:

Das Enzym GOT katalysiert die Übertragung einer Amino-
gruppe (Transaminierung) in der Gleichgewichtsreaktion



Das entstehende Oxalacetat wird in Gegenwart von NADH
durch das Enzym MDH enzymatisch in Malat übergeführt,
dabei geht NADH in NAD⁺ über (Indikatorreaktion):



* Nach einer Eppendorf-Firmendruckschrift

Die Geschwindigkeit des NADH-Verbrauchs ist die Meßgröße der Aktivitätsbestimmung. Die Messung erfolgt kinetisch im UV-Bereich bei 366 nm (Kompensations-schreiber).

Reagenzien:

Biochemica-Testkombination, Boehringer Mannheim.
(Kennwort TC-A-II, Nr. 15955 TGAF)

1. Phosphat/Asparaginat (Ph/Asparat)

0,1 M Phosphatpuffer pH 7,4; 0,04 M L-Asparat.
Inhalt der Flasche 1 der Testkombination mit 300 ml bidest. Wasser lösen.

2. Red. Diphosphopyridinnucleotid (NADH) 0,012 M

Inhalt der Flasche 2 mit 5,0 ml bidest. Wasser lösen.

3. Malatdehydrogenase (MDH) und Lactatdehydrogenase (LDH), je 0,25 mg MDH und LDH/ml.

Inhalt der Flasche 3 unverdünnt verwenden.

4. α -Ketoglutarat (KG), 0,25 M Lösung des Natriumsalzes.

Inhalt der Flasche 4 mit 10 ml bidest. Wasser lösen.

Arbeitsschema:

Reaktionsgemisch:

Unmittelbar vor dem Ansatz werden die Lösungen 1, 2 und 3 mengenmäßig je nach Anzahl der durchzuführenden Bestimmungen vermischt:

Anzahl der Bestimmungen:

	Lösung 1 ml	Lösung 2 ul	Lösung 3 ul
2 - 4	1	20	20
5 - 10	2,5	50	50

Pipettierschema:

In ein Reaktionsgefäß pipettiert man:

50 μ l Serum

200 μ l Reaktionsgemisch (ca. 25 °C)

verschließt, rüttelt 30 sec und temperiert 5 - 10 min bei 25 °C.

Danach pipettiert man in das Reaktionsgefäß

10 μ l Ketoglutarat

rüttelt 10 sec und überführt 200 μ l der Mischung in eine 10-mm-Mikroküvette, deren Küvettenhalter auf 25 °C gehalten wird.

Die Anfangsextinktion wird auf etwa 0,5 eingestellt. Der Papiervorschub beträgt 1 cm/min. Die Wechselfrequenz bei Benützung des Küvettenwechselautomaten 30 sec, der Bereich E = 0 - 1.

<u>Berechnung:</u>	E_{NADH} bei 366 nm	=	3,3 cm ² / μ Mol
	Gesamtvolumen V	=	0,260 ml
	Probevolumen v	=	0,050 ml
	Schichtdicke d	=	1,0 cm
	Papiervorschub	=	1 cm/min
	Registrierbreite a	=	20 cm

Der Faktor f ergibt:

$$f = \frac{10^3 \cdot 0,260}{3,3 \cdot 5 \cdot 10^{-2}} = 1575$$

Die Aktivität wird berechnet nach Gleichung IX:

$$\frac{\text{mU}}{\text{ml}} = \frac{\tan \phi \cdot 1575}{20} = 79 \cdot \tan \phi$$

Normalbereich: bis 12 mU/ml.

Anmerkungen:

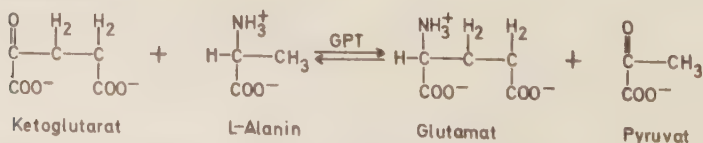
1. Bei Aktivitäten größer 80 mU/ml wird das Serum im Verhältnis 1 : 5 (1 : 10) mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.
2. Stabilität der Probe:
Bei Raumtemperatur tritt nach 24 Stunden ein Aktivitätsverlust von ca. 10 - 20 % ein, bei 4 °C von ca. 15 % und bei -20 °C von ca. 10 %.

Literatur: 3, 5, 14, 39, 76

2. 2. 2 Bestimmung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)*

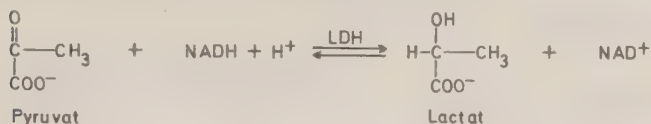
Prinzip:

Das Enzym GPT katalysiert die Übertragung der Amino-
gruppe der Glutaminsäure auf die Ketogruppe der Brenz-
traubensäure (Transaminierung) in der Gleichgewichts-
reaktion



*) Nach einer Eppendorf-Firmendruckschrift

Das entstehende Pyruvat wird in Gegenwart von NADH durch das Enzym LDH enzymatisch in Lactat übergeführt, dabei geht NADH in NAD^+ über (Indikatorreaktion):



Die Geschwindigkeit des NADH-Verbrauchs ist die Meßgröße der Aktivitätsbestimmung. Messung wie bei GCT.

Reagenzien:

Biochemica Testkombination, Boehringer Mannheim.
(Kennwort TC-H-II, Nr. 15956 TGAK)

1. Phosphat/Alanin (Ph/Ala)

0,1 M Phosphatpuffer pH 7,4; 0,08 M DL-Alanin.
Inhalt der Flasche 1 der Testkombination mit
300 ml bidest. Wasser lösen.

2. Reduz. Diphosphopyridinnucleotid (DPNH) 0,012 M

Inhalt der Flasche 2 mit 5,0 ml bidest. Wasser
lösen.

3. Lactat-Dehydrogenase (LDH) 0,25 mg LDH/ml

Lösung der Flasche 3 unverdünnt verwenden.

4. α -Ketoglutarat (KG) 0,25 M Lösung des Natriumsalzes

Inhalt der Flasche 4 mit 10 ml bidest. Wasser lösen.

Reagenzien:

Biochemica Testkombination, Boehringer Mannheim.
(Kennwort TC-G, Best.-Nr. 15977)

1. Phosphat/Pyruvat-Lösung

0,05 M Phosphatpuffer pH 7,5; 0,00031 M Pyruvat.
Inhalt der Flasche 1 mit 80 ml bidest. Wasser
lösen.

2. NADH-Lösung (0,008 M)

Inhalt der Flasche 2 mit 1,5 ml dest. Wasser lösen.

Arbeitsweise:

Die Phosphat/Pyruvat-Lösung und die Serumprobe werden
10 min auf 25 °C temperiert. Das Photometer wird bei
366 nm gegen dest. Wasser auf E = 0 - 1 eingestellt.
Man pipettiert in ein Reaktionsgefäß:

200 µl Phosphat/Pyruvat-Lösung

5 µl NADH-Lösung

10 µl Serum

rüttelt ca. 10 sec, überführt 200 µl der Mischung in
die 10-mm-Mikroküvette (der Küvettenhalter ist auf
25 °C temperiert) und kompensiert auf eine Ausgangs-
extinktion von etwa 0,5. Die Papiergeschwindigkeit
beträgt 1 cm/min, der Meßbereich E = 0 - 1.

Berechnung: $\text{mU/ml} = 326 \cdot \text{tand}$

Normalbereich: bis 200 mU/ml

Reagenzien:

Boehringer Testkombination LDH-1-Isoenzym.

(Kennwort TC-HD Best.-Nr. 15953 THAD)

1. 0,05 M Phosphatpuffer, pH = 7,4

Inhalt der Flasche 1 mit 200 ml bidest. Wasser lösen.

2. 0,004 M NADH

Inhalt der Flasche 2 mit 2,5 ml bidest. Wasser lösen.

3. 0,10 M α -Ketobutyrat

Inhalt der Flasche 3 mit 6,5 ml bidest. Wasser lösen.

Arbeitsweise:

Puffer auf 25 °C temperieren.

In ein Reaktionsgefäß pipettiert man:

300 μ l Puffer

10 μ l NADH-Lösung

10 μ l Serum

rüttelt 30 sec und temperiert 5 min bei 25 °C.

10 μ l α -Ketobutyratlösung

rüttelt man 10 sec und überführt 200 μ l des Ansatzes in eine 10-mm-Mikroküvette, kompensiert bei 366 nm auf eine Ausgangsextinktion von ca. 0,5. Papiervorschub 1 cm/min, Skalenspreizung E = 0 - 1.

Berechnung: $\text{mU/ml} = \tan \alpha \cdot 500$

Normalbereich: bis 135 mU/ml

Anmerkungen:

1. und 2. wie bei LDH

3. Stabilität der Probe:

Bei 4 °C oder -18 °C tritt nach Aufbewahrung über Nacht ein Aktivitätsverlust von 10 % ein.

Literatur: 3, 17, 37

2.2.5 Bestimmung der Hitzestabilen LDH (HLDH) im Serum

Prinzip:

Die HLDH entspricht den elektrophoretisch trennbaren Fraktionen 1 und 2 der LDH (anodische Fraktionen). Inkubiert man Serum 1 Stunde lang bei 58 °C, werden aufgrund geringerer Wärmeresistenz die Fraktionen 3 - 5 (kathodische Fraktionen) weitgehend inaktiviert, während die elektrophoretisch schnell wandernden Fraktionen 1 und 2 stabil bleiben. Die Inaktivierung der kathodischen Fraktionen läßt sich auch durch geeignete Konzentrationen von Harnstoff erreichen (80). Enzymkatalysierte Reaktion und Meßprinzip entsprechen der LDH-Bestimmung.

Reagenzien und Arbeitsweise: wie bei LDH

Berechnung: $\text{mU/ml} = 326 \cdot \tan \alpha$

Normalbereich: In einer eigenen Untersuchungsreihe an 17 gesunden Erwachsenen betrug für die HLDH der Mittelwert $\bar{x} = 101 \text{ mU/ml}$, die Standardabweichung $s = 17,0 \text{ mU/ml}$, $\bar{x} \pm 2 s = 67 - 135 \text{ mU/ml}$.

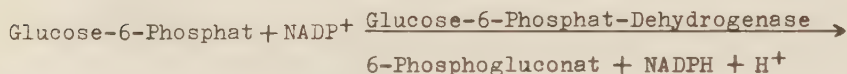
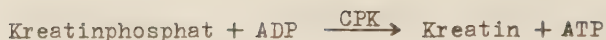
Literatur: 2, 3, 104

2.2.6 Bestimmung der Creatin-Phosphokinase (CPK-aktiviert) im Serum *

Prinzip:

Die CPK ist ein sehr instabiles Enzym. Innerhalb von 6 Stunden kann die anfangs vorhandene Aktivität auf die Hälfte zurückgehen. Diese rasche Inaktivierung ist durch die reversible Oxydation der zwei SH-Gruppen im aktiven Bezirk des Enzyms bedingt. Eine Reaktivierung ist in vitro möglich durch die Zugabe von reduzierten Sulfhydrylgruppen (Glutathion). Die CPK-Aktivität ist zudem vom Vorhandensein von Mg^{2+} abhängig. Die Messung verläuft als sog. Rückwärts-methode, d. h. der Spaltung von Kreatinphosphat (im Gegensatz zur Bildung von Kreatinphosphat = Vorwärtsmethode):

*) Modifiziert nach einer Boehringer-Firmendruckschrift



Das bei der Spaltung von Kreatinphosphat durch die CPK entstehende ATP reagiert unter der Einwirkung von Hexokinase mit Glucose zu Glucose-6-Phosphat. Als Indikatorreaktion dient die Zunahme von NADPH, das bei der Dehydrierung von Glucose-6-Phosphat durch die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase entsteht.

Reagenzien:

Biochemica Testkombination Boehringer Mannheim,
CPK-aktiviert UV-Test. TC-CPK, Best.-Nr. 15926 TCAF.

Herstellung der Lösungen:

1. Inhalt der Flasche 1 mit 60 ml bidest. Wasser lösen.
2. Inhalt der Flasche 2 mit ca. 3 ml Lösung 1 lösen.
3. Inhalt der Flasche 3 mit ca. 3 ml Lösung 3 lösen.
4. Lösungen der Flaschen 1, 2 und 3 miteinander mischen.
Flaschen 2 und 3 mit der Mischung nachspülen.
5. Suspension in Flasche 5 unverdünnt verwenden.
6. Inhalt der Flasche 6 mit 2,5 ml bidest. Wasser lösen.

Endkonzentrationen der Lösungen:

4. 0,11 M Triäthanolaminpuffer, pH = 7,0; 0,022 M Glucose; 0,011 M Mg-Acetat; 0,0011 M ADP; 0,011 M AMP; 0,065 M NADP; 0,038 M Creatinphosphat.

5. 1 mg Hexokinase/ml; 1 mg Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase.
6. 0,25 M Gluthathion.

Arbeitsweise:

Man pipettiert in ein Reaktionsgefäß:

Lösung 4	500 μ l
Suspension 5	5 μ l
Lösung 6	20 μ l
Serum	20 μ l

rüttelt 30 sec, temperiert 5 min bei 25 °C und überführt danach 200 μ l des Ansatzes in eine 10-mm-Mikroküvette, deren Küvettenhalter auf 25 °C temperiert ist. Man kompensiert bei Filter Hg 366 nm auf eine Ausgangsextinktion von ca. 0,3. Papiervorschub 0,5 cm/min, Skalenspreizung E = 0 - 1.

Berechnung: $\text{mU/ml} = \tan \alpha \cdot 206,4$

Normalwert: 0 - 50 mU/ml

Der Analysenleerwert beträgt 0 - 4,5 mU/ml; es genügt, wenn man generell 3 mU/ml vom Analysenwert subtrahiert.

Anmerkungen:

1. Verdünnt man Seren mit physiologischer Kochsalzlösung, kann es vorkommen, daß im Vergleich zu unverdünnten Seren eine bis zu 30 % höhere Aktivität gemessen wird, wahrscheinlich aufgrund von durch die Verdünnung vermindert wirksamen Inhibitoren. Wir verdünnen deshalb mit inaktiviertem

Reagenzien:

Boehringer Mannheim, Testkombination GLDH.

UV-Test, TC-Y, Best.-Nr. 15995 TGAD.

1. 0,05 M Triäthanolaminpuffer, pH = 8,0;
0,004 M Äthylen-diamin-tetraacetat.
Inhalt der Flasche 1 der Testkombination mit 30 ml
bidest. Wasser lösen.
2. 3,2 M Ammoniumacetat
Lösung der Flasche 2 unverdünnt verwenden.
3. 0,012 M NADH
Inhalt der Flasche 3 mit 1,0 ml bidest. Wasser
lösen.
4. 0,41 M α -Ketoglutarat
Inhalt der Flasche 4 mit 1,0 ml bidest. Wasser
lösen.

Arbeitsweise:

Man pipettiert in zwei Reaktionsgefäße:

	Analysenwert	Blindprobe
Lösung 1	400 μ l	400 μ l
Serum	200 μ l	200 μ l
Lösung 2	20 μ l	20 μ l
Lösung 3	10 μ l	10 μ l

rüttelt 10 sec und temperiert 10 min bei 25 °C.

Dann pipettiert man

Lösung 4 10 μ l -----

hinzu, rüttelt 30 sec und überführt 200 μ l des

Ansatzes in ein 10-mm-Mikroküvette, deren Küvettenhalter auf 25 °C temperiert ist. Bei Filter Hg 366 nm kompensiert man auf eine Ausgangsextinktion von ca. 0,5. Papiervorschub 0,5 cm/min, Extinktionsbereich E = 0 - 1. Blindprobe und Analysenwert werden nacheinander gemessen.

Berechnung:

$$\text{mU/ml} = \tan \alpha \cdot 24,25 [\text{Analysenwert}] - \tan \alpha \cdot 24,25 [\text{Blindprobe}]$$

Normalwert: bis 1,5 mU/ml

Anmerkungen:

1. Bei Extinktionsdifferenzen über 0,3/10 min ist das Serum mit physiologischer Kochsalzlösung zu verdünnen.
2. Stabilität der Probe:
Bei Raumtemperatur tritt nach 24 Stunden ein Aktivitätsverlust bis zu 7 % ein, bei 4 °C bis 5 %.

Literatur: 3, 21, 30, 118

2.2.8 Bestimmung der sauren Phosphatasen (SPH) im Serum*

Prinzip:

Die im sauren Medium wirksamen Phosphatasen katalysieren die hydrolytische Spaltung von p-Nitrophenylphosphat.

*) Nach einer Eppendorf-Firmendruckschrift

Das freigesetzte p-Nitrophenol ergibt mit Natronlauge eine Gelbfärbung, deren Extinktion bei 405 nm gemessen wird. (Formelschems siehe APH)

Reagenzien:

Biochemica Testkombination Boehringer Mannheim

"Saure Phosphatase" (Kennwort: TC-Q, Best.-Nr. 15988)

1. 0,05 M Citrat-Puffer (pH = 4,8)

Inhalt der Flasche 1 der Testkombination wird mit 100 ml bidest. Wasser gelöst.

2. Puffer-Substrat-Gemisch (0,05 M Citratpuffer, pH = 4,8; 0,0055 M Natrium-p-Nitrophenylphosphat)
Eine Tablette Substrat aus Flasche 2 wird in 10 ml Pufferlösung gelöst.

3. Natronlauge 0,02 M, Boehringer Zusatzreagens, Best.-Nr. 15903 TYAB.

Arbeitsweise:

Man pipettiert in 2 Reaktionsgefäße:

	Analyse	Blindprobe
Serum	20 μ l	---
Puffer-Substrat	100 μ l	100 μ l

verschließt, rüttelt 30 sec und temperiert bei 37 °C.
Nach genau 30 min pipettiert man

Natronlauge	1000 μ l	1000 μ l
Serum	---	20 μ l

hinzu, verschließt, rüttelt 30 sec und mißt die Extinktion der Serumprobe und der Blindprobe bei Filter Hg 405 nm in 10-mm-Mikroküvetten gegen dest. Wasser.

Berechnung: $[E_{\text{Analyse}} - E_{\text{Blindprobe}}] \cdot 101 = \text{mU/ml}$

Normalbereich: 4 - 11 mU/ml; Kinder bis zum 15. Lebensjahr 11 - 17,5 mU/ml. Bei Frauen liegt der obere Grenzwert um etwa 2 mU/ml niedriger als bei Männern.

Anmerkungen:

1. Bestimmung der sauren Prostataphosphatase:

Die saure Prostataphosphatase wird selektiv durch L(+)-Tartrat gehemmt. Na-Tartrat ist in der Testkombination enthalten.

Man pipettiert in je 2 Reaktionsgefäße:

Serumprobe 1	Serumprobe 2
100 μ l Puffer-Substrat	100 μ l Puffer-Substrat
10 μ l Wasser	10 μ l Tartrat-Lösung
20 μ l Serum	20 μ l Serum

verschließt und rüttelt 30 sec, anschließend temperiert man 30 min bei 37 °C.

Danach fügt man

1000 μ l 0,02 n-Natronlauge	1000 μ l 0,02 Natronlauge
---------------------------------	----------------------------------

hinzu, rüttelt 30 sec und mißt Probe 1 und 2 gegen destilliertes Wasser, wobei man E_1 und E_2 erhält.

Berechnung: $(E_1 - E_2) \cdot 102 = \text{mU/ml}$

Normalwert: bis 3,68 mU/ml beim Mann,
bis 3,43 mU/ml bei der Frau (87).

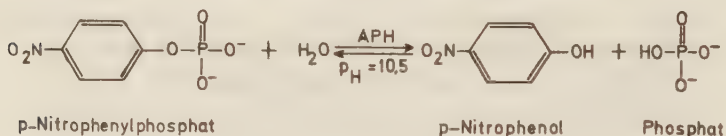
2. Bei Extinktionen über 0,5 verdünnt man das Serum mit physiologischer Kochsalzlösung.
3. Bei leicht hämolytischen Seren versetzt man zur Ausschaltung der Erythrozytenphosphatase Probe und Blindprobe mit je 5 μl 10 %iger, mit Natronlauge neutralisierter Formaldehydlösung.
Die Bestimmung der sauren Prostataphosphatase wird durch leichte Hämolyse nicht gestört.
4. Stabilität der Probe:
Bei rascher Abtrennung vom Blut bei 0 °C und Zugabe von 10 μl 20 %iger Essigsäure auf 1 ml Serum ist die Probe bei Raumtemperatur 24 Stunden, bei 4 °C 3 Tage lang haltbar (57).

Literatur: 3, 19, 43, 61, 88, 138

2.2.9 Bestimmung der alkalischen Phosphatase (APH) im kinetischen Test *

Prinzip:

Das Enzym APH katalysiert die Hydrolyse von p-Nitrophenylphosphat in Phosphat und p-Nitrophenol:



Meßgröße ist das gelb gefärbte p-Nitrophenol.

Reagenzien:

Biochemica Testkombination Boehringer Mannheim,
(Best.-Nr. 15987 TAAF).

1. 0,05 M Glycinpuffer pH = 10,5; $5 \cdot 10^{-4}$ MMgCl₂
Lösung in Flasche 1 mit 200 ml bidest. Wasser verdünnen.
2. Für je 10 Bestimmungen eine Tablette aus Flasche 2 entnehmen und in 10 ml Puffer lösen. Nicht über 25 °C erwärmen!

Endkonzentrationen der Puffersubstratlösung:

$5 \cdot 10^{-2}$ M Glycin-Puffer, pH = 10,5.

$5 \cdot 10^{-4}$ M MgCl₂

$5,5 \cdot 10^{-3}$ M Natrium-p-Nitrophenylphosphat

*) Nach einer Eppendorf-Firmendruckschrift

Arbeitsweise:

Man pipettiert in ein Reaktionsgefäß:

1000 μ l Puffersubstrat (25 °C)
10 μ l Serum

verschließt, rüttelt 30 sec und überführt 200 μ l des Ansatzes in eine 10-mm-Mikroküvette.

Die Verstärkung am Photometer wird so gewählt, daß bei Hg 405 nm und Meßbereich E = 0 - 1 an der Transformationsstufe etwa E = 0,1 angezeigt wird. Papiervorschub 1 cm/min (bei Wechsellautautomaten Wechselfrequenz von ca. 30 sec).

Berechnung: $\text{mU/ml} = \tan \alpha \cdot 273$

Normalbereich: bis 40 mU/ml

Anmerkungen:

1. Bei Extinktionsdifferenzen $\Delta E/\text{min}$ größer als 0,2 wird mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.
2. Stabilität der Probe:
Bei Raumtemperatur tritt innerhalb von 7 Tagen kein Aktivitätsverlust ein.

Literatur: 3, 9, 18, 42, 85, 100, 138

Arbeitsweise:

Reaktionsgemisch:

Je nach Anzahl der Bestimmungen mischt man

Zahl d. Best.	Lösung 1	Lösung 2
2	1,5 ml	0,05 ml
5	3,0 ml	0,10 ml

Pipettierschema:

Man pipettiert in ein Reaktionsgefäß

500 μ l Reaktionsgemisch
50 μ l Serum

rüttelt und überführt 200 μ l des Ansatzes in eine 10-mm-Mikroküvette. Der Küvettenhalter ist auf 25 °C temperiert. Man kompensiert bei Filter Hg 405 nm auf eine Extinktion E ca. 0,5. Papiervorschub 1cm/min.

Berechnung: $\text{mU/ml} = \tan \alpha \cdot 55,55$

Normalbereich: 8 - 22 mU/ml

Anmerkungen:

1. Bei Aktivitäten über 300 mU/ml Serum ist ein gründliches Zwischenspülen der Küvette mit dest. Wasser unbedingt erforderlich.
2. Stabilität der Probe:
Bei 4 °C ist die Probe 24 Stunden stabil, nach 3 Tagen tritt ein Aktivitätsverlust von 10 - 30 % ein.

Literatur: 1. 3. 20

2.2.11 Bestimmung der (Pseudo-) Cholinesterase
(CHE) im Serum *

Prinzip:

Die Cholinesterasen spalten Ester organischer Säuren. Man teilt sie aufgrund ihrer Substratspezifität in zwei Gruppen ein:

1. die Summe der beiden spezifischen Acetylcholin-
esterasen, die außer Acetylcholin kein anderes
Substrat hydrolysieren,
2. die Summe der 11 unspezifischen Enzyme, die man
als Pseudocholinesterasen bezeichnet und die noch
andere Ester hydrolysieren.

In der vorliegenden Methode wird Acetylthiocholinjodid als Substrat verwendet:

Acetylthiocholinjodid $\xrightarrow{\text{CHE}}$ Essigsäure + Thiocholinjodid

Thiocholinjodid + 5,5' Dithiobis(2,2')-nitrobenzoesäure $\longrightarrow$

Thionitrobenzoesäure + 2-Nitrobenzoesäure-(5,1')-
Dithiocholinjodid

Acetylcholin wird durch die CHE in Acetat und Thiocholin gespalten. Man bestimmt die Aktivität der Cholinesterase aus der Geschwindigkeit der durch diese Reaktion hervorgerufenen Zunahme an Thiocholin. Thiocholin reagiert mit Dithiobisnitrobenzoesäure unter Bildung von Thionitrobenzoesäure, deren Farbintensität bei Hg 405 nm gemessen wird.

*) Modifiziert nach einer Boehringer-Firmendruckschrift

Reagenzien:

Biochemica Testkombination, Boehringer Mannheim
CHE Farbtest, TC-CE, Best.-Nr. 15984 TCAB

1. 0,05 M Phosphatpuffer pH = 7,2;
0,00025 M Dithiobisnitrobenzoesäure.
Inhalt der Flasche 1 der Testkombination mit 100 ml
bidest. Wasser lösen.
2. 0,1 56 M Acetylthiocholinjodid
Inhalt der Flasche 2 mit 3 ml bidest. Wasser lösen.

Arbeitsweise:

Serumansatz:

In ein Reaktionsgefäß pipettiert man

50 μ l Serum
200 μ l physiologische Kochsalzlösung

und rüttelt 30 sec.

Pipettierschema:

Die Lösungen werden auf 25 °C vortemperiert.

In ein Reaktionsgefäß pipettiert man:

300 μ l Lösung 1
10 μ l Serumansatz
10 μ l Lösung 2

rüttelt 10 sec und überführt sofort 200 μ l der Mischung in eine 10-mm-Mikroküvette (der Küvettenhalter ist auf 25 °C temperiert). Man kompensiert bei Filter Hg 405 nm auf E ca. 0,3. Papiervorschub 2cm/min, Extinktionsbereich E = 0 - 1.

Berechnung: $\text{mU/ml} = 1170 \cdot \tan \alpha$

Normalbereich: 1900 - 3800 mU/ml

Anmerkungen:

1. Für jede Packung bestimmt man einmal die nichtenzymatische Hydrolyse von Acetylthiocholin (Flasche 2). Die hierbei auftretende "Aktivität" wird vom Analysenwert subtrahiert (in der Regel nicht mehr als "50 mU/ml").
2. Bei hämolytischen Seren werden wegen der erythrocytären Cholinesterase zu hohe Werte gemessen.
3. Stabilität der Probe:
Die CHE ist sehr stabil, erst am 3. Tag ist eine geringfügige Aktivitätsabnahme zu beobachten.

Literatur: 3, 22, 94, 107, 133

2.2.12 Bestimmung der α -Amylase im Serum *

Prinzip:

α -Amylase baut Stärke zu reduzierenden Dextrinen und kleineren Zuckereinheiten ab. Bei der Messung dient die Stärkefraktion Amylose als Substrat zur Aktivitätsbestimmung. Nach Ende einer bestimmten Reaktionszeit mit α -Amylase vergleicht man die auf Zusatz einer Jodlösung entstehende Blaufärbung der Analyse mit dem Blindwert. Die Extinktionsabnahme ist der abgebauten Substanz proportional.

*) Nach einer Eppendorf-Firmendruckschrift

Reagenzien:

Merck Darmstadt, α -Amylase Artikel Nr. 3301

1. Dinatriumhydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumchlorid
2. Amylose
3. Kaliumjodid, Kaliumjodat
4. 0,05 N Salzsäure

Herstellung der Lösungen:

1. Puffer-Substrat:

0,2 g/1000 ml Amylose, 0,015 M NaCl, 0,02 M Phosphatpuffer, pH 7,1

Inhalt der Flasche 1 mit ca. 800 ml bidest. Wasser in einen 1000 ml Meßkolben spülen. Nach Auflösung den Inhalt von Flasche 2 zugeben, mit bidest. Wasser gut nachspülen und auf 1000 ml auffüllen.

2. Farbreagenz:

0,008 N Jodlösung

Inhalt der Flaschen 3 und 4 in einen 500 ml Meßkolben gießen, mit bidest. Wasser nachspülen und auf 500 ml auffüllen.

Arbeitsweise:

Für jede Serumanalyse werden 3 Analysenproben angesetzt. Die Extinktion des Blindwertes wird für einen Analysendurchlauf insgesamt nur dreimal bestimmt.

Man pipettiert in Reaktionsgefäße

Analyse	Blindprobe
10 μ l (1+10 verd.Serum)	--
100 μ l Puffer-Substrat	100 μ l Puffer-Substrat

Man verschließt, rüttelt 15 sec und temperiert bei 37 °C. Nach genau 15 min pipettiert man hinzu

1000 μ l dest. Wasser	1000 μ l dest. Wasser
50 μ l Farbreagenz	50 μ l Farbreagenz

Man verschließt, rüttelt 30 sec und mißt die Extinktion nach 5 - 10 min bei Hg 623 nm in der 10-mm-Mikroküvette gegen dest. Wasser.

Berechnung:

Aus den Mittelwerten der 3 Analysenwerte und der Blindprobe ergibt sich

$$\text{mU/ml} = \frac{E_{\text{Blindprobe}} - E_{\text{Analysenwert}}}{E_{\text{Blindprobe}}} \cdot 630$$

Normalbereich: 34 - 188 mU/ml

Anmerkungen:

1. Färbt sich die Analyse auf Zusatz von Farbreagenz nicht blaugrün, sondern violett, rötlich oder gelb, so wird das Serum mit physiologischer Kochsalzlösung 1 + 4 oder 1 + 14 verdünnt.
2. Geringste Beimengung von Speichel verfälscht das Analysenergebnis stark.
3. Durch mikrobielle Infektion wird die Puffer-Substrat-Lösung unbrauchbar.

4. Stabilität der Probe:

Bei Raumtemperatur ist die Probe mindestens eine Woche ohne Aktivitätsverlust haltbar.

Literatur: 3, 44, 129

2.3. Übersicht über die diagnostische Aussagekraft pathologischer Enzymaktivitäten im Serum

2.3.1 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

Die GOT ist ein ubiquitäres Enzym. Es liegt in zwei molekularen Formen vor, als mitochondriale GOT, die vorwiegend bei Nekrosen ins Plasma übertritt, und als zytoplasmatische GOT, die schon bei Zellmembran-Permeabilitätsstörungen im Plasma erhöht nachweisbar ist. Nach neueren Untersuchungen (72) sollen intrazellulär vorliegende Enzym-Enzym oder Enzym-Protein-Bindungen infolge eines gestörten Energiestoffwechsels gelöst werden und noch vor Zellmembran-Permeabilitätsstörungen zu Enzymaktivitätserhöhungen im Serum führen.

Erhöhte Aktivitäten findet man bei:

Herzmuskelerkrankungen: (24, 47, 57, 119, 135, 142)

Myokardinfarkt:

Die Höhe des Anstiegs ist der Infarktausdehnung
grob proportional.

Akute oder diphtherische Myokarditis:

Anstieg parallel der Schwere der Erkrankung.

Lebererkrankungen: (26, 51, 57, 119, 136, 142)

Hepatitis:

Starker GOT und GPT Anstieg, De Ritis Quotient
(GOT/GPT) kleiner 1.

Chronische Verlaufsform der Hepatitis:

Transaminaseaktivitäten meist zwischen 12 und 200 mU/ml.

Leberzirrhose:

Transaminasen gering erhöht, entsprechend der Aktivität der Zirrhose.

Leberzerfallskoma:

Starke Transaminasenerhöhungen, bei längerem Verlauf
abfallend.

Akute Leberstauung:

Anfangs stark erhöht, nach Kompensation der Kreislauf-
verhältnisse schnelle Normalisierung.

Chronische Leberstauung:

Normale oder leicht erhöhte Transaminasen.

Metastasenleber, Lebercarcinom:

Meist deutlich erhöhte Werte.

4. Stabilität der Probe:

Bei Raumtemperatur ist die Probe mindestens eine Woche ohne Aktivitätsverlust haltbar.

Literatur: 3, 44, 129

2.3. Übersicht über die diagnostische Aussagekraft pathologischer Enzymaktivitäten im Serum

2.3.1 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)

Die GOT ist ein ubiquitäres Enzym. Es liegt in zwei molekularen Formen vor, als mitochondriale GOT, die vorwiegend bei Nekrosen ins Plasma übertritt, und als zytoplasmatische GOT, die schon bei Zellmembran-Permeabilitätsstörungen im Plasma erhöht nachweisbar ist. Nach neueren Untersuchungen (72) sollen intrazellulär vorliegende Enzym-Enzym oder Enzym-Protein-Bindungen infolge eines gestörten Energiestoffwechsels gelöst werden und noch vor Zellmembran-Permeabilitätsstörungen zu Enzymaktivitätserhöhungen im Serum führen.

Erhöhte Aktivitäten findet man bei:

Herzmuskelerkrankungen: (24, 47, 57, 119, 135, 142)

Myokardinfarkt:

Die Höhe des Anstiegs ist der Infarktausdehnung grob proportional.

Akute oder diphtherische Myokarditis:

Anstieg parallel der Schwere der Erkrankung.

Lebererkrankungen: (26, 51, 57, 119, 136, 142)

Hepatitis:

Starker GOT und GPT Anstieg, De Ritis Quotient (GOT/GPT) kleiner 1.

Chronische Verlaufsform der Hepatitis:

Transaminaseaktivitäten meist zwischen 12 und 200 mU/ml.

Leberzirrhose:

Transaminasen gering erhöht, entsprechend der Aktivität der Zirrhose.

Leberzerfallskoma:

Starke Transaminasenerhöhungen, bei längerem Verlauf abfallend.

Akute Leberstauung:

Anfangs stark erhöht, nach Kompensation der Kreislaufverhältnisse schnelle Normalisierung.

Chronische Leberstauung:

Normale oder leicht erhöhte Transaminasen.

Metastasenleber, Lebercarcinom:

Meist deutlich erhöhte Werte.

Fettleber:

Normale bis leicht erhöhte Werte. Delirium tremens: deutlich erhöhte GOT (60).

Toxische Leberschäden:

Transaminaseerhöhung je nach Ausmaß der Zellmembran-Permeabilitätsstörung und der Nekroserate.

Cholangitis und Cholecystitis:

Aufgrund sekundärer Leberzellschädigung meist leicht bis deutlich erhöhte Transaminaseaktivitäten.

Verschlußikterus:

Im akuten Stadium Anstiege bis 200 mU/ml, dann abfallend und erst bei zunehmender Leberzellschädigung infolge der Stase wieder ansteigend.

Andere Ursachen:

Aufgrund der Ubiquität der GOT kommen Erhöhungen bei vielen anderen Erkrankungen vor, z. B. bei Muskel- und Nierenkrankheiten, Gehirnaffektionen (125), bei operativen Eingriffen am Magen bei vorliegender subklinischer Leberschädigung (103), Intoxikationen (102). Der Anstieg ist jedoch nicht regelmäßig und nicht sehr groß.

2.3.2 Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

Die GPT ist hauptsächlich in der Leber lokalisiert (Leber = 35 U/g Organ, Skelettmuskel = 3,4 U/g Organ, Herzmuskel = 2,9 U/g Organ (144)), und zwar im Zytoplasma. Demnach weist eine erhöhte GPT-Aktivität im Gegensatz zur GOT praktisch immer auf das Vorliegen

einer Hepatopathie hin (125). Die Halbwertszeit der GPT ist länger als die der GOT, GPT = 48 Stunden, GOT = 18 Stunden (117). Aktivitätserhöhungen bei Lebererkrankungen finden sich analog denen der GOT unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Halbwertszeit und der Lokalisation in der Zelle. Bei entzündlicher Leberzellschädigung ohne größere Nekroserate wird die GPT stärker als die GOT ansteigen. Einen Hinweis auf die Art der Schädigung gibt der De Ritis Quotient GOT/GPT, Entzündungstyp kleiner 1, Nekrosetyp größer 1.

2.3.3 Lactatdehydrogenase (LDH)

Die LDH ist ein ubiquitär vorkommendes zytoplasmatisches Enzym. Demnach können Aktivitätserhöhungen bei Schädigung aller größeren parenchymatösen Organe sowie bei allen entzündlichen und malignen Erkrankungen vorliegen (142). Die LDH ist kein einheitliches Enzym, sondern setzt sich aus fünf Isoenzymen zusammen, die aufgrund ihrer elektrophoretischen Wanderungsgeschwindigkeit als LDH 1 - 5 bezeichnet werden. Die Verteilung in den Organen ist so, daß im Herzmuskel, in der Niere, in den Erythrozyten, im embryonalen Gewebe und in undifferenzierten oder sich von Keimorganen ableitenden Tumoren die elektrophoretisch schnell wandernden Fraktionen 1 und 2, in der Leber und der Skelettmuskulatur die Fraktionen 4 und 5 und in den lymphatischen Geweben, in der Lunge, dem Pankreas und im allgemeinen bei malignen Tumoren die intermediären Fraktionen überwiegen (36, 57, 74, 140).

Die Fraktionen 1 und 2 entsprechen weitgehend der HBDH. Durch die Bestimmung der HBDH wird somit das Organspektrum als Quelle einer Aktivitätserhöhung der Gesamt-LDH eingeengt. Das Verhältnis "beider" Enzyme, ausgedrückt im Quotienten LDH/HBDH, bewegt sich beim Gesunden im Bereich von 1,38 - 1,64 (141).

a) Erhöhung der Gesamt-LDH bei normalem Quotienten LDH/HBDH:

Maligne Tumoren (32, 36, 57, 142, 152):
Anstiege bis auf das 10 - 20-fache der Norm.
Lungenembolie (26, 57, 141, 142), Infektionskrankheiten und endzündliche Erkrankungen (141, 142):
unterschiedliche, meist nicht sehr ausgeprägte Aktivitätserhöhungen.

b) Erhöhung der Gesamt-LDH bei erhöhtem LDH/HBDH-Quotienten:

Akute Leberparenchymschädigung:
akute Virushepatitis, akute hypoxämische Leberzellschädigung, schwere toxische oder traumatische Schädigung, frische Gallensteinkolik (36, 51, 57, 119, 141, 142).
Lebermetastasen (141, 142)
Skelettmuskelerkrankungen (75, 57, 142)

c) Erhöhung der Gesamt-LDH bei erniedrigtem LDH/HBDH-Quotienten:

siehe HBDH.

2.3.4 α -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (HBDH)

Die HBDH entspricht weitgehend den elektrophoretisch schnell wandernden Fraktionen 1 und 2 der LDH. Diese Fraktionen weisen im Gegensatz zu den übrigen eine hohe Affinität zu Hydroxybutyrat auf und bewirken seine Spaltung. Die unterschiedliche Substratspezifität erlaubt damit die Isoenzymbestimmung. Andere Möglichkeiten der Isoenzymbestimmung der LDH ergeben sich aus der unterschiedlichen Hitze-Stabilität der LDH-Fraktionen (2, 104) und der selektiven Hemmung durch Harnstoff (80):

Inkubiert man Serum bei 58 °C eine Stunde lang, dann werden die elektrophoretisch langsam wandernden Fraktionen nahezu völlig inaktiviert, während die elektrophoretisch schnell wandernden Fraktionen stabil bleiben (HLDH). Durch Zugabe von Harnstoff zu Serum werden die elektrophoretisch langsam wandernden Fraktionen selektiv gehemmt (Harnstoff-stabile LDH). Die Fraktionen 1 und 2 der LDH finden sich im Herzmuskel, in der Niere, in den Erythrozyten, im embryonalen Gewebe und in undifferenzierten oder sich von Keimorganen ableitenden Tumoren.

Erhöhte Aktivitäten findet man bei:

Herzinfarkt (35, 36, 49, 57, 74, 119, 135, 140, 141, 142): Anstieg frühestens 6 Stunden und spätestens 24 Stunden nach Infarkteintritt, Maximum frühestens 24 Stunden und spätestens 96 Stunden nach Infarkteintritt, die Normalisierung erfolgt nach der der GOT und CPK.

Nieren-Erkrankungen:

Niereninfarkt (57, 142):

Bei ausgeprägterem Infarkt Aktivitätserhöhungen bis über 1000 mU/ml.

Akute Tubulusnekrose (57):

Leicht bis deutlich erhöhte Werte, Anstieg der kathodischen Fraktionen (Fraktionen 4 und 5) infolge hypoxischen Zellschadens.

Bei akuter Glomerulonephritis und nephrotischem Syndrom ist die Serum-LDH gegenüber der Harn-LDH nur selten und wenig erhöht (29, 57).

Blutkrankheiten (36, 57, 74, 119, 141, 142):

Perniciosa:

zum Teil extrem hohe Werte.

Hämolytische Anämie:

leichte bis ausgeprägte Erhöhungen.

Unreife zellige Leukämien, myeloische Leukämien:

Meist deutlich erhöhte Werte, der LDH/HBDH-Quotient kann erniedrigt, aber auch normal sein.

Malignome (141):

Hochaktive, weit fortgeschrittene, undifferenzierte oder entdifferenzierte Karzinome und von den Keimorganen sich ableitende Tumoren können bei hohen LDH- und HBDH-Aktivitäten erniedrigte Quotienten zeigen.

Mechanische Hämolyse

infolge prothetischem Herzklappenersatz führt in Abhängigkeit von der Hämolysegröße zu Erhöhungen der HBDH (31, 92, 93).

2.3.5 Creatin-Phosphokinase (CPK)

Die CPK kommt im Skelettmuskel, im Herzmuskel und im Gehirn vor. Sie ist größtenteils im Zytoplasma, daneben auch in den Mitochondrien lokalisiert. Elektrophoretisch kann sie in 3 Isoenzyme aufgetrennt werden, die für die 3 Organquellen typisch sind (125, 131). Die Gehirn-CPK konnte bisher im Serum nicht nachgewiesen werden (131).

Physiologische Variabilität:

Im Kindesalter werden wahrscheinlich aufgrund größerer physischer Aktivität höhere CPK-Werte als bei Erwachsenen gemessen (125).

CPK-Anstiege findet man:

bei Erwachsenen nach stärkerer körperlicher Belastung (53, 57, 66, 125, 135), (Kief (66) fand besonders bei untrainierten Probanden auch Anstiege der GOT und LDH; das Enzyymbild kann hierbei dem bei Herzinfarkt gleichen)

bei der Geburt infolge der Muskeltätigkeit der Skelett- und Uterusmuskulatur (57, 125).

Pathologische Erhöhungen findet man bei:

Herzinfarkt (111, 131, 134, 135):

Der Aktivitätsanstieg erfolgt bis zu 12 Stunden nach Infarkteintritt, das Maximum wird nach 12 - 36 Stunden erreicht, die Normalisierung tritt innerhalb von 6 Tagen ein.

Muskelerkrankungen (57, 75, 119, 142):

Die CPK-Werte können je nach Art und Stadium der Muskelerkrankung normal bis stark erhöht sein. Besonders

hohe Aktivitäten findet man bei der Progressiven Muskeldystrophie vom Typ Duchenne und bei der chronisch diffusen Polymyositis.

Daneben zeigen auch sekundäre Muskelerkrankungen neurogener, anoxischer und thyreogener Art Anstiege der CPK.

Traumatisch bedingten Muskelschädigungen (57):

Schon nach kleinen chirurgischen Eingriffen, z. B. nach einer i. m. Injektion oder nach Muskelbiopsie, kann es zu CPK-Erhöhungen kommen.

2.3.6 Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)

Die GLDH ist nahezu leberspezifisch, Organverteilung nach Haschen (57) in U/g Feuchtgewicht: Leber 39, Nieren 4,4, Lunge 2,5, Herz 1,1, Skelettmuskel 0,5. Die GLDH ist in den Mitochondrien der Leberzelle lokalisiert. Erhöhungen findet man dementsprechend bei allen nekrotisierenden Leberzellschädigungen. Die diagnostische Aussagekraft der GLDH gewinnt bei gleichzeitiger Bestimmung der Transaminasen an Bedeutung. E. und F. W. Schmidt (151) haben den Quotienten GOT + GPT/GLDH als Maß für das Verhältnis angegeben, in dem eine "diffuse Permeabilitätsstörung" der Leberzellen, repräsentiert durch GOT und GPT, von "nekrobiotischen Zellschädigungen", erkennbar an der mitochondrialen GLDH, begleitet wird.

Erhöhte Aktivitäten findet man bei:

Akuter Hepatitis (51, 57, 115, 119, 142):

Im Vergleich zu den Transaminasen ist die GLDH nur gering erhöht, der Quotient GOT + GPT/GLDH größer 50.

Chronischer Hepatitis und Zirrhose (119, 142):

Normale bis deutlich erhöhte Aktivitäten entsprechend der Aktivität des Prozesses. Der Quotient liegt für die biliäre, die aktive und die dekompensierte Zirrhose zwischen 10 und 20, für den akuten Schub bei chronischer Hepatitis und Zirrhose zwischen 30 und 40.

Leberzerfall (57, 119, 142):

Progredienter Anstieg, evtl. bis auf extrem hohe Werte.

Akuter Leberstauung (142):

Sehr starker Anstieg mit rascher Normalisierung.

Metastasenleber und Lebercarcinom (57, 119, 142):

Im Vergleich zu den Transaminasen relativ starke GLDH-Erhöhung, GOT + GPT/GLDH kleiner 10.

Verschlußikterus (57, 119, 142):

Im akuten Stadium eines Gallengangverschlusses relativ starker Anstieg; der Quotient liegt sowohl bei benignem als auch bei malignem Verschluß zwischen 5 und 15.

2.3.7 Saure Phosphatase (SPH)

Die sauren Phosphatasen finden sich vorwiegend in der Prostata, im Knochen, in den Thrombozyten und Erythrozyten, in der Niere, der Leber, im Uterus und den endokrinen Drüsen (87, 125). Die saure Prostataphosphatase wird selektiv durch L(+)-Tartrat gehemmt (88, 125).

Physiologische Erhöhungen: im Wachstumsalter (125, 142).

Pathologische Erhöhungen:

Prostatacarcinom (57, 87, 125, 142, 147):

In 70 - 80 % der Fälle findet sich eine Erhöhung der Prostataphosphatase.

Morbus Gaucher (57, 87, 125):

Beträchtliche Aktivitätserhöhung der nicht durch Tartrat gehemmten Fraktion.

Thrombose und Embolien (vor allem Lungenembolien) sowie andere Krankheiten mit starkem Thrombozytenzerfall (87, 125).

Knochenkrankheiten:

Primärer Hyperparathyreoidismus mit Knochenbeteiligung (87, 147); Knochenmetastasen bei Carcinomen von Mamma, Nebennierenrinde, Magen, Lungen, Colon, Hypernephromen und Morbus Hodgkin (87, 125).

2.3.8 Alkalische Phosphatase (APH)

Die APH liegt in Form mehrerer Isoenzyme vor. Ursprungsgewebe sind Knochen (Osteoblasten), Leber, Dünndarm und in der Schwangerschaft die Plazenta. Nach Ohlen (99) werden die Serum-Phosphatasen durch die Leber katabolisiert, die in der Galle erscheinenden Enzymaktivitäten der APH entstammen einer aktiven Produktion und Sekretion von Isoenzymen aus den Leberzellen und Epithelien der Gallenkanälchen. Im Serum gesunder Erwachsener teilt sich die APH zu etwa 70 % in das ossäre, zu etwa 20 % in das intestinale und zum Rest in das hepatobiliäre Isoenzym auf (100).

Erhöhte Aktivitäten

Physiologisch:

Im Wachstumsalter liegen die Aktivitäten beim 2 - 3-fachen der Erwachsenen-Norm (125, 142, 147).

Im 2. und 3. Trimester der Schwangerschaft Anstieg auf das 3-fache der Norm (57, 125).

Pathologisch:

Knochenerkrankungen (57, 125, 142, 147):

Alkalische Osteoblastenphosphatase als Indikator des Knochenbaues oder zumindest einer Hyperaktivität der Osteoblasten.

Erhöhungen bei Entwicklungsstörungen, Morbus Paget, Rachitis, Osteomalazie, D-Hypervitaminose, Osteoplastischen Knochentumoren, Hyperparathyreoidismus und Hyperthyreose (112), auch bei Knochentuberkulose und Sarkoidose.

Leber- und Gallenwegserkrankungen (51, 57, 71, 125, 139, 91, 142, 147):

Erhöhung der APH aufgrund einer Ausscheidungshemmung bei Cholangitis, Cholangiolitis, Intra- und extrahepatischer Cholestase, cholestatischer Hepatose, biliärer Zirrhose, Virushepatitis.

Erniedrigte Aktivitäten (125, 147)

bei Familiärer Hypophosphatasämie, Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus, C-Hypovitaminose.

2.3.9 Leucin-Aminopeptidase (LAP)

Die LAP kommt in Form von 5 Isoenzymen vor (57). Sie wird heute auch als Aminosäurearylamidase (Arylamidase) bezeichnet, da sie nicht mit dem als Leucin-Aminopeptidase isolierten Enzym übereinstimmt (57, 139, 147). Sie findet sich in zahlreichen Organen in relativ hoher Konzentration, so in den Leberzellen, den Gallenwegsepithelien, im Pankreas, in der Darmschleimhaut, den Nieren und im Drüsengewebe der Mamma (57, 139, 147). Das normale Serumisoenzym ist wahrscheinlich mit der

Leberfraktion identisch (57). In der Galle liegt sie in 2 - 3-fach höherer Konzentration vor als im Serum (57).

Physiologische Erhöhungen findet man bei erhöhten Östrogenspiegeln im Serum, so steigt die LAP-Aktivität in der Gravidität bis zum Geburtstermin kontinuierlich auf das 3 - 5-fache des Normalwertes an (139), aber auch während der Einnahme von Ovulationshemmern kann es zu LAP-Erhöhungen kommen (91, 139).

Pathologische Erhöhungen bei:

Lebererkrankungen:

Hepatitis (57, 139, 147):

Anstieg auf das 2 1/2-fache des Normalwertes.

Chronisch aktive Hepatitis (139, 142):

Im Verhältnis zur APH meist relativ deutlich erhöht.

Leberzirrhose (142, 147):

Leicht bis deutlich erhöht, häufiger als die APH.

Alkoholische Fettleber (139, 142):

Relativ deutlicher Anstieg gegenüber normalen oder nur leicht erhöhten Transaminasen und APH.

Echinokokkusbefall (139):

Vor allem während der aktiven Phase extrem hohe Werte der LAP und APH.

Gallenwegserkrankungen (57, 139, 142, 147):

Paralleler Anstieg von LAP und APH, bei primären Gallenwegserkrankungen reagiert die APH meist empfindlicher (139).

Verschiedene "Kollagenosen" (139), chronische kardiale Insuffizienz und selten Lebermetastasen (139):

Können unregelmäßige parallele Erhöhungen von LAP und APH ohne Transaminasenanstieg aufweisen.

Malignome (139):

Nicht selten leichtere oder sogar deutliche isolierte

LAP-Erhöhungen auch ohne Lebermetastasen (Mamma-Carcinom, Pankreas-Carcinom und Tumoren des Magen-Darm-Traktes).

2.3.10 (Pseudo-) Cholinesterase (CHE)

Die CHE wird in der Leber synthetisiert und wahrscheinlich zusammen mit einem Inhibitorprotein abgegeben (107, 125). Ihre Bestimmung gilt als Indikator für die Syntheseleistung der Leber (48, 57, 142, 160).

Physiologische Variabilität:

Beim Neugeborenen können erniedrigte Aktivitäten wahrscheinlich aufgrund der physiologischen Unreife der Eiweiß synthetisierenden Mechanismen der Leberzelle (125) gemessen werden.

Schwangerschaft (48, 125, 142):

Vom 2. Trimester bis etwa zur 6. Woche post partum meist niedrig-normale bis erniedrigte Aktivitäten der CHE als Zeichen der "physiologischen Leberinsuffizienz" (125).

Erniedrigte Aktivitäten findet man bei:

Primären Lebererkrankungen:

Akute Hepatitis (48, 57, 142, 160):

Bei komplikationslosem Verlauf im Frühstadium evtl. geringe erniedrigte Aktivitäten.

Chronische Hepatitis und Zirrhose (25, 57, 48, 142, 160):

Die CHE-Erniedrigung reflektiert das Ausmaß der Leberfunktionsstörung.

Lebercarcinom und Metastasenleber (48, 142):

Die CHE-Aktivität ist abhängig vom verbleibenden funktionsfähigen Leberparenchym und von der Belastung des Organismus und der Leber durch das Malignom.

Sekundären Leberschädigungen:

Chronisch-rezidivierende Gallenwegserkrankungen (48, 142, 160):

Können zu deutlichem Abfall der CHE-Aktivität führen.

Bei negativer Stickstoffbilanz (48, 125, 142):

z. B. bei Malignom, Infektionen, chronischen Anämien.

Toxisch bedingten Hypocholinesterasämien (57, 48, 125):

Sowohl die Acetylcholinesterase des Nervensystems als auch die (Pseudo-) Cholinesterase des Serums wird durch Insektizide irreversibel gehemmt, auch unterschwellige Schäden (z. B. bei gefährdeten Industriearbeitern) führen zu verminderten CHE-Werten im Serum.

Genetisch determinierten Hypocholinesterasämien (57, 107, 125, 133):

Die Pseudocholinesterase wird durch Muskelrelaxantien (Succinylcholin) in unterschiedlicher Weise gehemmt.

Genetisch atypische Varianten (3 - 4 % Heterozygote in der weißen Bevölkerung) vermögen nur Acetylcholin, nicht Succinylcholin zu hydrolysieren. Bei Verwendung von Succinylcholin in der Anästhesiologie kommt es in solchen Fällen zu einer verlängerten bedrohlichen Apnoe. Dasselbe gilt für verminderte CHE-Aktivitäten z. B. infolge Leberfunktionsstörungen. Personen mit genetisch atypischen Varianten und - nicht obligat - verminderter CHE-Aktivität im Serum sind bis auf die Neigung zu Zwischenfällen nach Succinylcholinverabreichung völlig gesund.

Erhöhte Aktivitäten findet man bei:

Fettleber (48, 57, 142, 160):

Hochnormale bis leicht erhöhte Werte.

Nephrose und Exsudative Enteropathie (48, 125):

Die kompensatorische Steigerung der Albuminsynthese führt parallel zur vermehrten Synthese der CHE.

2.3.11 Amylase

Die Amylase wird im serösen Anteil der Mundspeicheldrüsen, im Pankreas und in der Leber gebildet (53, 96, 125). Auch im Epithel der Eileiter findet sich Amylase (53, 125). Die Amylase ist nierengängig (Molekulargewicht 45000) und wird im Urin ausgeschieden (128).

Erhöhte Aktivitäten findet man bei:

Pankreaserkrankungen:

Akute Pankreatitis (53, 57, 119, 125, 142):

Innerhalb von Stunden starker Anstieg, oft nur flüchtig, kein Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung.

Chronische Pankreatitis (53, 59, 125):

Erhöhung nur bei frischem Schub oder Aufstau des Sekretes im Gangsystem.

Pankreascarcinom (53, 59, 125):

Erhöhung bei Einengung im Gangsystem oder begleitender Pankreatitis.

Speicheldrüsenerkrankungen (53, 125):

Der Anstieg geht der Schwere der Erkrankungen etwa parallel.

Oberbaucherkrankungen:

Dünndarmileus und penetrierendes/perforiertes Ulcus (53, 57, 125):

Können durch Resorption der Amylase aus dem Darm bzw. des in die Bauchhöhle gelangten Darmsaftes zu erhöhten Amylase-Aktivitäten führen.

Peritonitis (53, 125)

Cholecystitis und Cholelithiasis (53, 122):

Amylase-Erhöhung als Ausdruck der Mitbeteiligung der Bauchspeicheldrüse am pathologischen Geschehen.

Akutem Nierenversagen und chronischer Niereninsuffizienz (53, 125, 128):

Anstieg wegen verminderter Nierenclarence für Amylase. Perforierter ektopischer Schwangerschaft, Ovarialzysten (53)

Makroamylasämie (53):

Nierengängigkeit der Amylase wird durch Molekülaggregate verhindert, selten.

Opiate (53, 125):

Durch Spasmus des Sphincter Oddi kann es zu einem Sekretaufstau und zu erhöhten Amylasewerten kommen.

Erniedrigte Aktivitäten:

Diagnostisch ohne Bedeutung, beim Neugeborenen, bei negativer Stickstoffbilanz und Lebererkrankungen (96, 125).

2.3.12 Enzymquotienten

In der Enzymdiagnostik ist man zur **Ermittlung** der Art und der Lokalisation der Schädigung auf ein möglichst breitgefächertes Enzymspektrum angewiesen. Die Bestimmung eines einzelnen Enzyms ermöglicht meist keine Aussage über das Herkunftsorgan und die Art der Erkrankung. Ein Serumenzymmuster mit charakteristischer Ausprägung hilft jedoch bei der Differentialdiagnose verschiedener Erkrankungen. Ein weiteres Hilfsmittel gewinnt man, wenn die Anstiege von Enzymen verschiedener intrazellulärer Lokalisation zueinander ins Verhältnis gesetzt werden. Stellt man zytoplasmatische Enzyme den mitochondrialen gegenüber, dann weist eine Abnahme dieses Verhältnisses auf eine relativ größere freiwerdende Menge des mitochondrialen Enzyms hin und damit auf ausgedehntere Zellschädigungen als bei relativ größerem Anstieg der zytoplasmatischen Enzyme. Die Charakteristika dieser Verhältnisse werden im Folgenden kurz skizziert.

GOT/GPT:

Drückt das Verhältnis der zytoplasmatisch als auch mitochondrial lokalisierten GOT zu der nur im Zytoplasma vorkommenden GPT aus. Bei vorwiegend entzündlichen Lebererkrankungen mit Zellpermeabilitätsstörungen finden sich Werte unter 1, bei nekrotisierenden Leberzellschädigungen Werte über 1. (siehe 2.3.2) Aufgrund des ubiquitären Vorkommens der GOT und der vorwiegend in der Leber lokalisierten GPT gibt das Verhältnis weiterhin Auskunft über die Mitbeteiligung der Leber bei anderen Organschädigungen mit GOT-Anstieg, z. B. bei Herzinfarkt.

GPT/GLDH:

Gibt das Verhältnis eines rein zytoplasmatischen zu einem rein mitochondrialen Enzym wieder. Hohe Werte findet man bei entzündlichen Leberschädigungen (Hepatitis: größer 15), niedrige Werte bei nekrotisierenden Leberzellschädigungen (Zirrhose: kleiner 10).

GOT + GPT/GLDH:

(siehe 2.3.6) Das Verhältnis findet Verwendung für die Differentialdiagnose des Ikterus (119).

APH/LAP:

Bei Erkrankungen im Bereich der Leber und Gallenwege wird eine primäre (entzündliche oder mechanisch bedingte) Gallenwegserkrankung um so wahrscheinlicher, je stärker die APH gegenüber der LAP in den Vordergrund tritt (139). Das Verhältnis wird ermittelt, nachdem zuvor die gemessenen Enzymaktivitäten durch den jeweiligen oberen Normalwert dividiert wurden.

LDH/HBDH:

Der Quotient engt bei erhöhter Gesamt-LDH aufgrund der charakteristischen Organverteilung des LDH-Isoenzym HBDH das Organspektrum als Quelle der Enzymaktivitätserhöhung ein. So nimmt das Verhältnis bei relativ höherem Anstieg der HBDH bei Herzmuskelnekrosen ab, bei relativ höherem Anstieg der Gesamt-LDH bei Leberschädigungen zu. (siehe 2.3.3)

3. E R G E B N I S S E U N D

D I S K U S S I O N

3.1 ENZYMVERLAUFSBEOBACHTUNGEN BEI VERSCHIEDENEN LEBERERKRANKUNGEN

Der Verlauf der enzymatischen Veränderungen im Serum wurde bei Kranken mit akuten und chronischen Erkrankungen der Leber (N = 40) untersucht. Die Einteilung der untersuchten Patienten nach der klinisch gestellten Diagnose findet sich in Tabelle 1. Dabei wurde die klinische Diagnose in jedem Fall durch histologische Untersuchung eines Leberstanzzyllinders oder eines operativ entnommenen Gewebestückchens gesichert. Enthält eine Krankheitsgruppe mehr als zwei Verlaufsbeobachtungen, so wird der tabellarischen Erfassung der Enzymbefunde eine Kasuistik mit Verlaufskurve vorangestellt.

Wir möchten besonders darauf hinweisen, daß die in den Tabellen in Form von Symbolen wiedergegebenen Befunde ein Konzentrat der in der Verlaufsbeobachtung gemessenen Werte darstellen.

Tabelle 1: Diagnose und Anzahl der Fälle der Patienten mit Lebererkrankungen

<u>Krankheitsgruppe</u>	<u>N = Anzahl d. Fälle</u>
Akute Hepatitis	3
Chronisch persistierende Hepatitis	3
Chronisch aggressive Hepatitis	3
Leberzirrhose	9
Leberausfallskoma	2
Leberzerfallskoma	1
Fettleber	7
Metastasenleber	3
Chronische Cholangitis	3
Akute Gallensteinkolik mit extrahepatischem Steinverschluß bei Cholangitis (und Cholecystitis)	2
Chronischer Verschlußikterus	2
Echinococcus multilocularis	1
Osteomyelosklerose mit extramedullärer Blutbildung, Thrombozytose, (sek.) Gicht	1

3.1.1 Virushepatitis

3.1.1.1 Postuliertes Enzymmuster und weitere Laboratoriumsbefunde bei akuter Virushepatitis (siehe "Sollwert" Tabelle 2)

CHE (48, 57, 142), Albumin (90, 113) und der PI (70, 82, 83, 90, 108) können zu Beginn des ikterischen Stadiums im unteren Normalbereich liegen oder leicht erniedrigt sein. Cholesterin ist bei unkompliziertem Verlauf normal (144).

Die Transaminasen zeigen starke Aktivitätserhöhungen, während die GLDH vergleichsweise wenig erhöht ist (57, 119, 142, 144). Der Transaminasenanstieg setzt ein mit den ersten Krankheitssymptomen (26, 136, 148) vor dem Auftreten des Ikterus. Der Quotient GPT/GLDH ist nach Weber und Wegmann (142) größer 15 - 20, nach Haschen (57) liegt er bei 38. Der Quotient GOT + GPT/GLDH ist größer 50 (51, 119).

APH und LAP sind relativ wenig erhöht (139, 142, 147), der Quotient APH/LAP meist kleiner 1 (142). Das ikterische Stadium beginnt mit raschem Bilirubinanstieg (55, 70).

Die LDH steigt deutlich, gegenüber den Transaminasen jedoch eher bescheiden an (36) mit charakteristisch erhöhtem LDH/HBDH-Quotienten (141, 142).

Die BKS ist meist nur mäßig beschleunigt (55, 83). In der Serumelektrophorese tritt eine Gamma-Globulin-erhöhung auf (55, 70, 90) bei sonst normalen Globulinbefunden (90).

3.1.1.2 Kasuistik Patient 1, 19 Jahre, weiblich

Anamnese: 15.9.70 Obstipation, 24.9.70 drückender Schmerz im Epigastrium, Kopf- und Gliederschmerzen, Müdigkeit und Adynamie, Inappetenz, Völlegefühl und Meteorismus, Flatulenz, bierbrauner Urin. Leicht erhöhte Temperatur.

Befund: Größe 170 cm, Gewicht 57,5 kg. Ikterus, Naevi vasculosi, Fingernägel mit Längsstreifen. Leber: Abstand Lungen-Lebergrenze - unterer Leberrand = 12 cm in der Medioclavicularlinie, druck-schmerzhaft. Milz nicht tastbar. Einzelbefunde: BKS 41/68, Cholesterin bis 300 mg% (unabhängig von der akuten Erkrankung). Histologische Diagnose: nicht mehr ganz frische, akute Virushepatitis. Diagnose: 1. akute Virushepatitis, 2. familiäre Hypercholesterinämie.

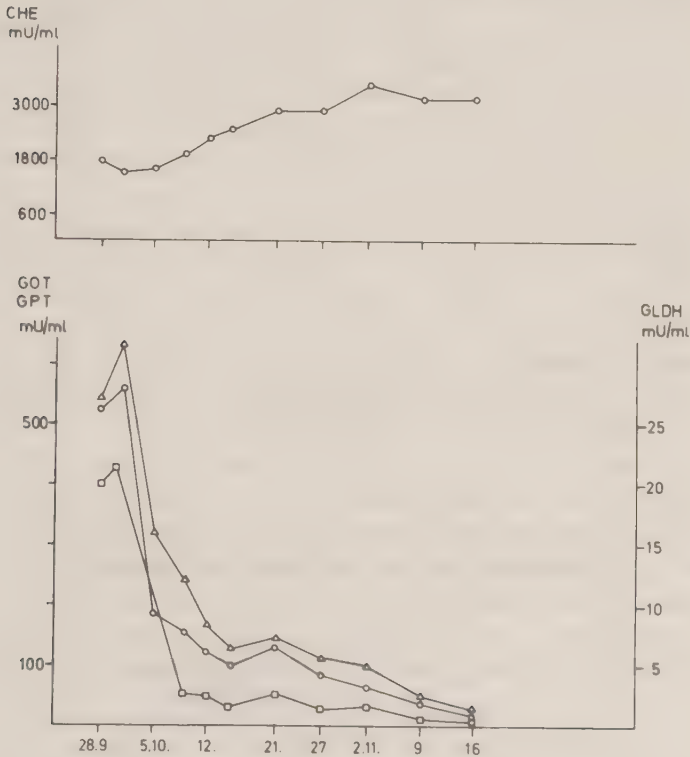


Abb.1: Verlaufswerte von CHE, GOT, GPT und GLDH bei akuter Virushepatitis

Zeichenerklärung: CHE ○—○, Alb ▲—▲, PI □—□
GOT ○—○, GPT ▲—▲, GLDH □—□

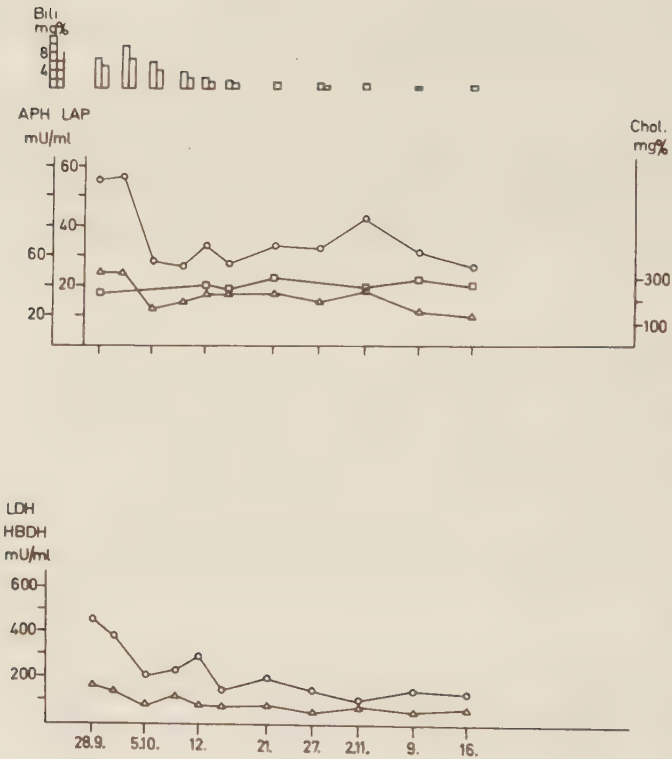


Abb. 2: Verlaufswerte von Bilirubin, LAP, APH, Cholesterin, LDH und HBDH bei akuter Virushepatitis

Zeichenerklärung: LAP ●—●, APH ▲—▲
 LDH ●—●, HBDH ▲—▲
 Chol. □—□

3.1.1.3 Eigene Befunde und erwartetes Verhalten (siehe Tabelle 2)

Die CHE entspricht mit anfangs leicht erniedrigten bzw. noch normalen Enzymaktivitäten und den im Verlauf der Beobachtung ansteigenden Werten dem erwarteten Verhalten. Gleichermaßen verhält sich das Albumin, während der PI in allen drei Fällen innerhalb des Normbereiches liegt.

Die Transaminasen zeigen wie erwartet starke Erhöhungen (über 500 mU/ml), wobei jedoch der Quotient GOT/GPT nur zweimal kleiner 1 ist. Die GLDH-Befunde stimmen mit den Literaturangaben ebenfalls überein (maximale Enzymaktivität 21,4 mU/ml). Der Quotient liegt zwar mit Werten zwischen 28 und 58 jedesmal über 20 (Mittelwert nach Haschen (57) = 38), die Übereinstimmung trifft jedoch nur zu während der maximalen Enzymaktivitätserhöhung. Bei Abfall der Enzymaktivitäten steigt der Quotient infolge der frühzeitigeren Normalisierung der GLDH auf wesentlich höhere Werte an. Die Befunde für den Quotienten GOT + GPT/GLDH bestätigen die Erwartungen (51, 119).

APH und LAP sind erwartungsgemäß leicht bis deutlich erhöht, der Quotient APH/LAP schwankt jedoch zwischen größer und kleiner 1. Bilirubin, LDH, HBDH und der Quotient LDH/HBDH korrelieren mit den Literaturwerten, ebenso Gesamt Eiweiß und Globulinfraktionen, ausgenommen Gamma-Globulin. Hier konnten wir die postulierte Erhöhung in keinem Fall bestätigen.

3.1.1.4 Besprechung der Befunde

Die Beurteilung der Leberfunktion erlaubt am zuverlässigsten die CHE. Zur Aussage über die Beeinträchtigung der Syntheseleistung darf jedoch nicht ein einzelner Wert herangezogen werden, entscheidend ist die Verlaufsbeobachtung. Damit konnten wir in allen drei Fällen Aktivitätsabnahmen beobachten, bei Patient 2 mit normalen Einzelwerten einen deutlichen Abfall innerhalb des Normalbereichs. Die Albuminwerte geben ebenfalls Aufschluß über die Leberleistung. Entgegen anderslautenden Beobachtungen (70, 83, 90, 108) liegt der PI in der Empfindlichkeit weit hinter der CHE und Albumin zurück und erscheint aufgrund dieser Befunde nicht geeignet zur Beurteilung der Leberfunktion bei komplikationslosem Verlauf der Virushepatitis. Die bei Patient 3 vorübergehende geringe Erhöhung des Cholesterins ist durch die cholestatische Komponente bedingt.

Das Verhältnis von GOT zu GPT und die Höhe ihres Aktivitätsanstieges sowie der vergleichsweise geringe Anstieg der GLDH weisen darauf hin, daß ein diffuser Leberzellschaden vorliegt mit relativ geringer Nekroserate. Die Quotienten $GPT/GLDH$ und $GOT + GPT/GLDH$ bestätigen das akute entzündliche Geschehen. Ihre Aussagekraft erscheint auf den Zeitraum des akuten Stadiums mit maximaler Enzymaktivitätserhöhung beschränkt.

APH und LAP geben das Ausmaß der Cholestase wieder, die bei Patient 3 deutlicher ausgeprägt ist. Eine regelmäßigere und stärkere Erhöhung der LAP gegenüber der APH (139) konnten wir nicht beobachten.

Der Quotient $LDH/HBDH$ läßt erkennen, daß der Hauptanteil der Ges.LDH auf die Leberfraktion zurückzuführen ist. Eine Gamma-Globulinerhöhung ist nach unseren Befunden in Übereinstimmung mit Siegenthaler (125) für die komplikationslose Virushepatitis nicht zu erwarten.

Tabelle 2

Postuliertes Enzymmuster mit weiteren Laboratoriumsbefunden, Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung und Verhältnis der den Erwartungen entsprechenden Laboratoriumsbefunde zur Anzahl der Fälle bei 3 Patienten mit akuter Virushepatitis.

	„Sollwert“	Patient 1	Patient 2	Patient 3	n = 3
CHE	(↓) - n	↓ - n	(n)	(↓) - n	3/3
Albumin	↓ - (n)	(n)	(↓)	(↓)	3/3
PI	↓ - (n)	n	n	n	3/3
Cholesterin	n	(↑)	n	n - (↑)	· (3)/3
GOT	↑	↑	↑	↑	3/3
GPT	↑	↑	↑	↑	3/3
GOT/GPT	<1	<1	<1	>1	2/3
GLDH	↑	↑	↑	↑	3/3
GPT/GLDH	>15 - 20 M = 38	~30 und >50	35 und >50	>55	3/3
GOT+GPT/GLDH	>50	>55	>70	>90	3/3
APH	(↑)	(↑)	↑	↑	3/3
LAP	(↑)	↑	(n)	↑	3/3
APH/LAP	<1	<1	>1	~1	1/3
Bilirubin	↑	↑	↑	↑	3/3
LDH	↑	↑	—	↑	2/2
HBDH	n - (↑)	n	—	n	2/2
LDH/HBDH	>2	>2	—	>2	2/2
Amylase		n	n	n	
BKS	↑	↑	n	(↑)	2/3
El'pho: Ges. Eiweiß	n	n	n	n	3/3
Glob. α_1	n	n	n	n	3/3
α_2	n	n	n	n	3/3
β	n	n	n	n	3/3
γ	↑	n	(n)	n	0/3

3.1.2 Chronische Hepatitis

Charakteristik der chronischen Hepatitis und Enzymmuster

Die Einteilung der chronischen Hepatitis (10, 38, 46, 56, 114, 116, 124) beruht einerseits auf klinischen Befunden, andererseits auf pathologisch anatomischen Kriterien. Für die Diagnose werden beide in gleicher Weise berücksichtigt.

3.1.2.1 Chronisch persistierende Hepatitis

Pathologisch anatomisch finden sich chronisch-entzündliche, vorwiegend periportal lokalisierte Infiltrationen bei erhaltener Läppchenarchitektur und geringer oder fehlender Fibrose.

Klinisch: intermittierende Transaminasen- und Bilirubinanstiege, pathologische Bromsulfalein-Retention, Gamma-Globuline nicht oder nur vorübergehend leicht erhöht. Subjektives Befinden des Patienten in wechselndem Ausmaß beeinträchtigt. Prognose in Bezug auf Ausheilung gut.

3.1.2.2 Chronisch aggressive Hepatitis

Pathologisch anatomisch Übergreifen der chronisch-entzündlichen Infiltrationen der Periportalfelder auf die angrenzenden Läppchenbezirke, Mottenfraßnekrosen (Piecemeal-Nekrosen), intralobuläre Septen, Störung der Läppchenarchitektur.

Klinisch: schwere Beeinträchtigung bis Symptomfreiheit über längere Zeit, schubweise klinischer Verlauf, Gamma-Globulin-Erhöhung, intermittierende Bilirubin- und Transaminasen-Erhöhung, pathologische Bromsulfalein-

Retention, z. T. Rheumafaktoren und antinukleäre Antikörper nachweisbar.

Prognose: Übergang in Zirrhose häufig.

Da die hier vorliegende Systematik erst in letzter Zeit gebräuchlich wurde, liegen für die chronisch persistierende bzw. aggressive Hepatitis noch keine umfassenden Enzymkriterien vor. Die Literaturangaben für das Enzymverhalten bei chronischer Hepatitis beziehen sich auf subaktive-subchronische Hepatitis, mäßig aktive chronische Hepatitis, aktive chronische Hepatitis (119) und protrahiert verlaufende Hepatitis, chronische Hepatitis (142).

In Anlehnung an die von E. und F. W. Schmidt (119) und Weber und Wegmann (142) aufgestellten Enzymkriterien für die chronische Hepatitis ergäbe sich für die

chronisch persistierende Hepatitis ein wenig charakteristisches Enzymmuster (siehe "Sollwert" Tabelle 3) mit normalen, grenzwertigen oder leicht erhöhten Befunden für GOT, GPT, GLDH, APH, LAP und LDH.

Die chronisch aggressive Hepatitis (siehe "Sollwert" Tabelle 4) könnte bereits deutlich erniedrigte CHE-Aktivitäten aufweisen, wäre gekennzeichnet durch intermittierende hohe Transaminasenanstiege mit deutlich pathologischer GLDH. APH und LAP wären erhöht mit Überwiegen der LAP, die LDH im Vergleich zur chronisch persistierenden Hepatitis auffälliger.

3.1.2.1 Chronisch persistierende Hepatitis

3.1.2.1.1 Kasuistik Patient 1, 23 Jahre, weiblich

Anamnese: V/69 Serumhepatitis nach postpartaler Transfusion. Seither Völlegefühl, bitteres Aufstoßen, Meteorismus, Flatulenz, Obstipation. Fettunverträglichkeit. Seit V/70 permanenter dumpfer Druck im rechten Oberbauch, Müdigkeit, Adynamie, Gewichtsabnahme, Pruritus. Befund: Größe 169 cm, Gewicht 51 kg, blasser Hautfarbe, Meessche Bänder. Leber: Abstand Lungen-Lebergrenze - unterer Lebertrand = 10 cm weich, druckschmerzhaft. Milz nicht tastbar. Kein Umgehungskreislauf. Einzelbefunde: BKS 7/23. Immunelektrophorese: deutliche Vermehrung der Gamma-G-Globuline, leichte Vermehrung der Gamma-A-Globuline und der Gamma-M-Globuline, angedeutete Transferrin- und Albuminverminderung. Histologischer Befund: ältere Virushepatitis (persistierend?).
Diagnose: chronisch persistierende Hepatitis.

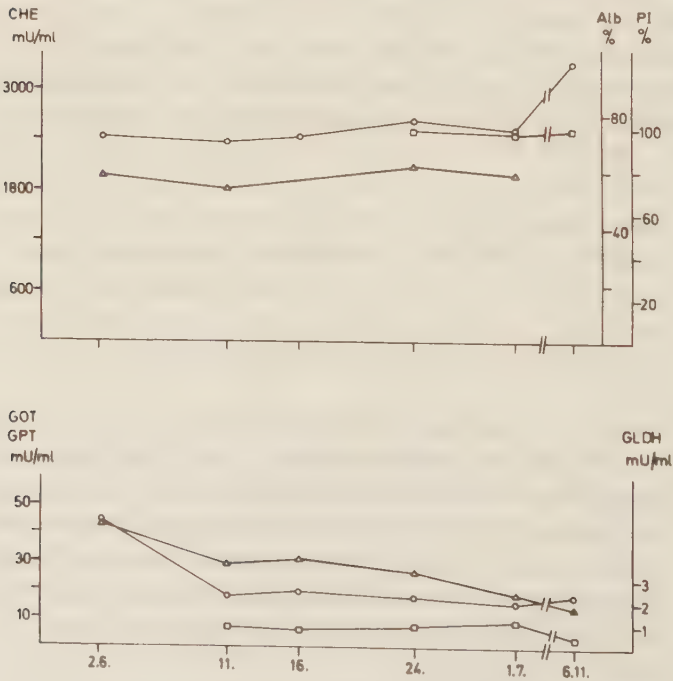


Abb. 3: Verlaufswerte von CHE, Alb., PI, GOT, GPT und GLDH bei chronisch persistierender Hepatitis
(Zeichenerklärung siehe Abb. 1)

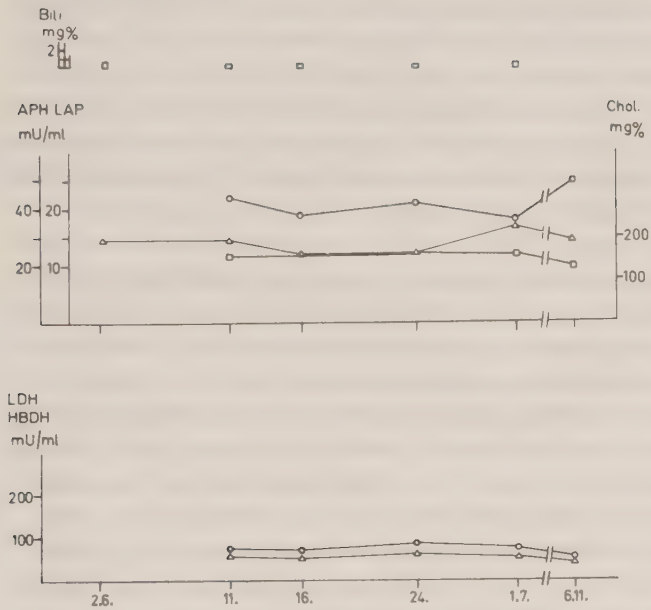


Abb. 4: Verlaufswerte von Bilirubin, APH, LAP, Chol., LDH und HBDH bei chronisch persistierender Hepatitis (Zeichenerklärung siehe Abb. 2)

3.1.2.1.2 Eigene Befunde und erwartetes Verhalten (siehe Tabelle 3)

Die CHE verhält sich in allen drei Fällen wie erwartet. Bemerkenswert ist der Aktivitätsanstieg bei Patient 1 bei einem Kontrollwert 4 Monate nach Entlassung aus der Klinik, bei Patient 2 ist während des einmonatigen stationären Aufenthaltes ein kontinuierlicher Anstieg der CHE innerhalb des Normalbereiches um 1000 mU/ml zu beobachten, Albumin, PI und Cholesterin sind ebenfalls weitgehend normal.

Die Transaminasen zeigen anfangs deutlich erhöhte Werte um 50 mU/ml. Diese tendieren in allen drei Fällen während des Beobachtungszeitraums von ca. 1 Monat zum Normalbereich oder normalisieren sich. Die Aktivität der GPT übersteigt die der GOT oder ist gleich mit ihr. Gegenüber den Patienten 1 und 2 mit normalen GLDH-Werten ist bei Patient 3 die GLDH konstant gering erhöht. Der Quotient GPT/GLDH liegt in den ersten beiden Fällen zwischen 30 und 40, für Patient 3 ist er kleiner 15. Der Quotient GOT + GPT/GLDH ist entsprechend zweimal größer 50, einmal kleiner 30.

Erwartungsgemäß hebt sich die LAP mit intermittierend leicht erhöhten Werten gegen die normale APH ab.

Ebenfalls stimmen LDH, HBDH und die Gamma-Globuline mit den Literaturangaben überein.

3.1.2.1.3 Besprechung der Befunde

Die Leberfunktionswerte (CHE, Albumin) zeigen die noch im Normalbereich liegende Syntheseleistung der Leber an. Analog der akuten Hepatitis liegt auch hier

der PI im oberen Normalbereich, während die CHE und Albumin eher niedrig normal sind.

Die Transaminasenwerte geben den Entzündungstyp wieder (GOT kleiner GPT). In der Regel ist die GLDH normal, d. h. es liegen keine oder nur wenig Leberzellnekrosen vor. Patient 3 mit erhöhter GLDH weist im histologischen Befund bereits Zeichen der Aggressivität auf. Die Bewertung des Quotienten GPT/GLDH nach Haschen (57) und Weber/Wegmann (142) läßt sich nicht mit unseren Befunden in Übereinklang bringen: nach Haschen ist GPT/GLDH für die chronische Hepatitis ca. 20, nach Weber/Wegmann kleiner 10, für die protrahiert verlaufende Hepatitis größer 10. Unsere wesentlich höheren Werte zwischen 30 und 40 bei 2 Patienten lassen sich mit der geringeren Nekroserate der chronisch persistierenden Hepatitis und auch der protrahiert verlaufenden Hepatitis erklären. Folgerichtig liegt der Quotient für Patient 3 tiefer, zwischen 7 und 28. Ebenfalls als Hinweis auf die nekrotisierende Komponente ist der bei Patient 3 gegenüber Patient 1 und 2 deutlich niedrigere Quotient GOT + GPT/GLDH zu werten. Ein Ikterus, der nach E. und F.W. Schmidt (119) für die Bewertung dieses Quotienten berücksichtigt werden muß, lag in keinem Fall vor.

Die im Vergleich zur normalen APH gering erhöhte LAP weist auf die primäre, vorwiegend chronische Leberparenchymerkrankung hin, wie sie z. B. bei der alkoholbedingten Leberzellverfettung vorliegt (139).

Eine Erhöhung der LDH und HBDH kann als Ausdruck des entzündlichen Geschehens gedeutet werden (141). In der Regel sind LDH, HBDH und BKS normal.

Das Enzyymbild der chronisch persistierenden Hepatitis ist wenig charakteristisch. Normale und deutlich erhöhte Transaminasenwerte, in den vorliegenden Fällen

bis 50 mU/ml, wechseln je nach Grad der entzündlichen Aktivität ohne nennenswerte Beteiligung der mitochondrialen GLDH, d. h. ohne Leberzellnekrosen. Daraus wird die Notwendigkeit ersichtlich, die Normalwerte der Transaminasen als Suchtest niedrig anzusetzen und bei klinischen Hinweisen auf eine Lebererkrankung noch normale Einzelwerte in der Verlaufskontrolle abzusichern sowie bei normalen Enzymbefunden eine histologische Klärung herbeizuführen.

Tabelle 3

Postuliertes Enzymmuster mit weiteren Laboratoriumsbefunden, Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung und Verhältnisse der den Erwartungen entsprechenden Laboratoriumsbefunde zur Anzahl der Fälle bei 3 Patienten mit chronisch persistierender Hepatitis.

	„Sollwert“	Patient 1	Patient 2	Patient 3	n = 3
CHE	n - (↓)	n	n	n - (↓)	3/3
Albumin		n - (↓)	n	n	
PI		n	n	n	
Cholesterin		n	n	n	
GOT	n - (↑)	↑	n - ↑	↑	3/3
GPT	n - (↑)	↑	n - ↑	↑	3/3
GOT/GPT	< 1	< 1	~ 1	< 1	(3)/3
GLDH	n - (↑)	n	n	(↑)	3/3
GPT/GLDH		meist 30 - 40	35	7 - 28	
GOT+GPT/GLDH		meist > 50	> 50	11 - 27	
APH	n - (↑)	n	n	n	3/3
LAP	(↑) - ↑	n - (↑)	(↑)	n - (↑)	3/3
APH/LAP		< 1	< 1	< 1	
Bilirubin	n - ↑	n	n	n	3/3
LDH	n - (↑)	n	n - (↑)	n	3/3
HBDH	n	n	n	n	3/3
LDH/HBDH	n - (↑)	n	n - (↑)	n	3/3
Amylase		n	n - (↑)	n	
BKS		n	n	n	
El'pho: Ges. Eiweiß		(↑)	n	n	
Glob. α_1		n	↑	n	
α_2		n	(n)	n	
β		n	n	n	
γ	n	n	n	n	3/3

3.1.2.2 Chronisch aggressive Hepatitis

3.1.2.2.1 Kasuistik

Patient 1, 54 Jahre, männlich

Anamnese: seit 1959 zunehmende Leistungsschwäche, Adynamie. 1965 Diabetes mellitus, medikamentös eingestellt. Seit 1967 Fettunverträglichkeit. Seit 1969 zeitweise Völlegefühl, Meteorismus, Flatulenz. Seit Oktober 1970 starke Gewichtsabnahme (10 kg), Inappetenz, helle Stühle und gehäufte Stuhldrang. Allmähliche Entwicklung eines Ikterus, Pruritus, Nagelbrüchigkeit. Alkohol: 3 l Bier/Tag.

Befund: Größe 168 cm, Gewicht 69 kg. Ikterus, Spidernävi, Teleangiektasien, Konjunktivitis, Bauchglatze, trockene teigige Haut, Hämatom an der Wade. Herz: Systolikum mit punctum maximum über Mitrals. Leber: Abstand Lungen-Lebergrenze - unterer Leber-
rand = 13 cm, derb, Druckschmerz am Leberrand. Milz nicht tastbar. Kein Umgehungskreislauf, röntgenologisch Verdacht auf Fornixvarizen.

Einzelbefunde: BKS 20/47.

Thorax: leicht quergelagertes, links betontes Cor mit betonter zentraler Blutfüllung.

EKG: Steiltyp.

Magenbreipassage: Fornixvarizen.

Infusions-Cholecystographie: Hydropische Gallenblase, Volumen nach Reizmahlzeit um 50 % verringert.

Pankreasfunktionsprüfung: starker Gallenblasenreflex, Verdacht auf Stauungsgallenblase, Hypersekretion des Pankreas.

Leberscintigramm: unruhiges Speicherungsmuster.

Laparoskopie: chronisch aggressive Hepatitis mit Verdacht auf zirrhotischen Umbau.

Histologische Untersuchung: Chronische Hepatitis mit Zeichen der Aggressivität und geringem zirrhotischem Umbau. Minimale Leberzellverfettung.

Diagnose: 1. Chronisch aggressive Hepatitis mit geringem zirrhotischem Umbau.

2. Diabetes mellitus, mit oralen Antidiabetika eingestellt.

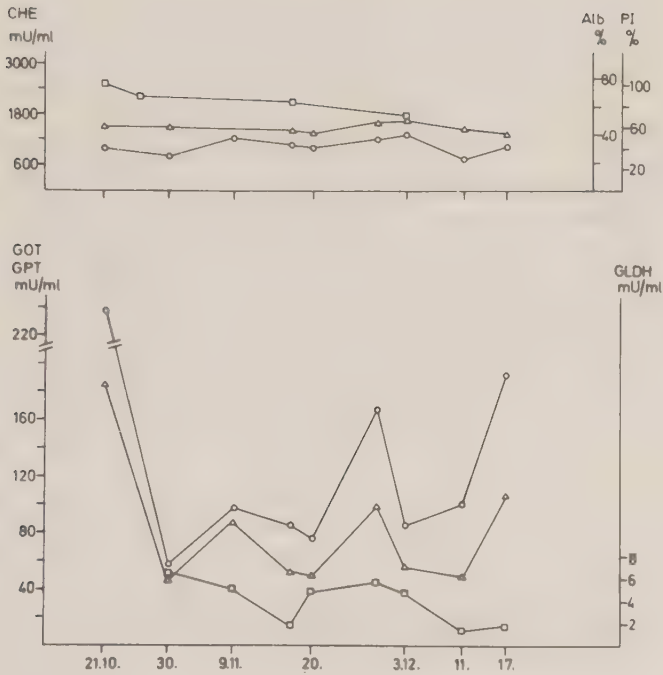


Abb. 5: Verlaufswerte von CHE, Alb., PI, GOT, GPT und GLDH bei chronisch aggressiver Hepatitis
(Zeichenerklärung siehe Abb. 1)

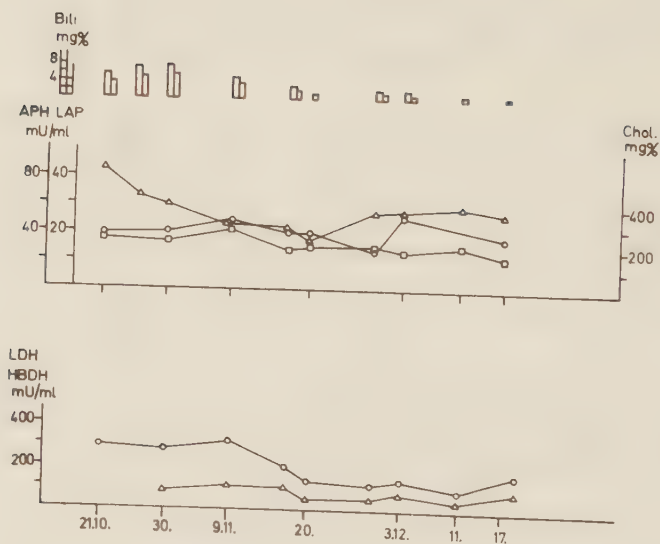


Abb. 6: Verlaufswerte von Bilirubin, APh, LAP, Chol., LDH und HBDH bei chronisch aggressiver Hepatitis (Zeichenerklärung siehe Abb. 2)

3.1.2.2.2 Eigene Befunde und erwartetes Verhalten
(siehe Tabelle 4)

Von Patient 2 liegen zwei Verlaufsbeobachtungen vor, von 1970 (2a) und 12 Monate später (2b). Sie werden aufgrund unterschiedlicher klinischer und bioptischer Befunde getrennt aufgeführt.

Die CHE ist erwartungsgemäß bei Patient 1 und 2b deutlich erniedrigt und bei Patient 2a an der unteren Normalgrenze. Auch Albumin ist bei Patient 1 und 2b erniedrigt und bei Patient 2a grenzwertig. Der PI hat bei beiden Patienten fallende Tendenz, erreicht jedoch nur in 2b pathologisch niedrige Werte. Für Cholesterin ist bemerkenswert, daß es bei Patient 2 zunächst hochnormal ist, ein Jahr später um den unteren Normalbereich schwankt.

Die Transaminasen verhalten sich charakteristisch mit intermittierenden hohen Anstiegen bis um 200 mU/ml, wobei die GOT bei akuten Schüben die GPT regelmäßig übersteigt, während in den freien Intervallen die GPT über der GOT liegen kann. Die GLDH folgt annähernd dem Transaminasenverlauf. Bei Patient 1 finden sich auch GLDH-Werte im oberen Normalbereich. Der Quotient $GPT/GLDH$ liegt im allgemeinen unter 30, Werte unter 10 sind die Ausnahme. Damit widersprechen unsere Befunde denen von Weber/Wegmann (142) = $GPT/GLDH$ kleiner 10, wenn man die abweichende Klassifizierung der chronisch aktiven Hepatitis, jedoch ebenfalls mit nekrotisierendem Leberzellschaden, außer Acht läßt. Unsere Befunde stimmen eher mit denen von Haschen (57) überein, $GPT/GLDH$ ca. 15. Die Werte für den Quotienten $GOT + GPT/GLDH$ zeigen starke Streuungen, wobei jedoch Werte über 50 seltener sind. Ein Vorherrschen der Werte

zwischen 30 und 40 bei akutem ikterischen Schub der chronischen Hepatitis oder zwischen 10 und 20 bei aktiver chronischer, vorwiegend an- und subikterischer Hepatitis (119) konnten wir nicht verzeichnen.

APH und LAP reagieren weniger deutlich als erwartet (142). Der Anstieg der APH bei Patient 1 korreliert dabei mit der Bilirubinerhöhung.

LDH, HBDH und Gamma-Globuline entsprechen dem erwarteten Verhalten.

3.1.2.2.3 Besprechung der Befunde

Die sehr starke Erniedrigung der CHE und des Albumins bei Patient 1 und 2b macht die Schwere der chronischen Lebererkrankung mit erheblicher Funktionsbeeinträchtigung deutlich. Die Progredienz des Leidens drückt sich bei Patient 2 in der Verschlechterung aller Leberfunktionswerte innerhalb von 12 Monaten aus. Besonders kennzeichnend sind dafür der PI und das Cholesterin, die erst spät im Verlauf einer Lebererkrankung die verminderte Syntheseleistung erkennen lassen.

Der Quotient GOT/GPT größer 1 spricht zusammen mit der GLDH-Erhöhung für Leberzellnekrosen.

Zusammenfassend sollen hier die Quotienten GPT/GLDH und GOT + GPT/GLDH besprochen werden. Die von den Literaturangaben (57, 119, 142) abweichenden eigenen Werte ergeben für die akute, chronisch persistierende und chronisch aggressive Hepatitis jeweils typische Verteilungsmuster:

Der Quotient GPT/GLDH ist bei der akuten Hepatitis während des maximalen Enzymanstieges größer 25, bei Abfall der Enzymaktivitäten größer 50, bei der chronisch persistierenden Hepatitis zwischen 30 und 40 und bei der chronisch aggressiven Hepatitis kleiner 30. Der Quotient GOT + GPT/GLDH ist bei der akuten Hepatitis und bei der chronisch persistierenden Hepatitis größer 50, bei der chronisch aggressiven kleiner 50. Diese Angaben geben kein obligates Verhalten wieder, sondern sind lediglich Anhaltspunkte für das Verhalten der Quotienten bei akuter und chronisch persistierender bzw. aggressiver Hepatitis.

Die Abweichung von den Literaturangaben ist wohl auf die differierende Systematik bei unterschiedlicher Nekrose rate zurückzuführen, wofür auch die weitgehende Übereinstimmung von eigenen Befunden und erwartetem Verhalten bei akuter Hepatitis spricht.

In der APH und LAP kommt die begleitende Cholestase zum Ausdruck (Patient 1).

Der geringe LDH-Anstieg bei normaler HBDH weist auf die Leber als Ursprungsort und hier auf die nekrotisierende Zellschädigung.

Als charakteristisch gilt die Gamma-Globulinerhöhung, in 2 Fällen über 31 %, einmal mit 22 %.

Das Enzy mbild der chronisch aggressiven Hepatitis ist somit charakterisiert durch pathologische Enzymaktivitäten der zytosolischen und mitochondrialen Enzyme als Ausdruck der entzündlichen Aktivität, wobei die erhöhte GOT und GLDH auf Leberzellnekrosen hinweisen. Die erniedrigten CHE- und Albumin-Werte und der erniedrigte PI zeigen dabei die verminderte Syntheseleistung der Leber an. Zusammen mit den erhöhten Gamma-Globulinen hebt sich das Enzymmuster deutlich gegen das der chronisch persistierenden Hepatitis ab.

Tabelle 4

Postuliertes Enzymmuster mit weiteren Laboratoriumsbefunden, Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung und Verhältnis der den Erwartungen entsprechenden Laboratoriumsbefunde zur Anzahl der Fälle bei 2 Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis.

	„Sollwert“	Patient 1	Patient 2a	Patient 2b	n = 3
CHE	n - ↓	↓	(n)	↓	3/3
Albumin		↓	(n)	↓	
PI		n - (↓)	n	↓	
Cholesterin		n	n	n - (↓)	
GOT	↑	↑	↑	↑	3/3
GPT	↑	↑	↑	↑	3/3
GOT/GPT	meist >1	>1	(>1)	>1	3/3
GLDH	↑	↑ - (n)	↑	↑	3/3
GPT/GLDH	~15 <10	meist <32	<30	<26	
GOT+GPT/GLDH	30 - 40	meist <50	<50	meist <50	
APH	↑	↑	n	n	1/3
LAP	↑	(↑)	n	(↑)	(2)/3
APH/LAP	<1	>1		<1	
Bilirubin	n - ↑	↑ - n	n	n	3/3
LDH	(↑)	↑ - n	(↑)	(↑)	3/3
HBDH	n - (↑)	n	n	—	2/2
LDH/HBDH	n - (↑)	↑ - n	n	—	2/2
Amylase		n	n	—	
BKS		↑	n	↑	
El'pho: Ges. Eiweiß		↑	n	↑	
Glob. α ₁		n	n	n	
α ₂		(↑)	n	n	
β		n	n	n	
γ	↑	↑	(↑)	↑	3/3

3.1.3 Leberzirrhose

Untersucht wurden 9 Patienten, deren klinisch gestellte Diagnosen hier aufgeführt werden:

Patient

- 1 Zirrhotischer Umbau der Leber bei Hämochromatose (105)
- 2 Alkoholische Leberzirrhose mit geringer entzündlicher Aktivität
- 3 Leberzirrhose mit mäßig entzündlicher Aktivität und Gamma-M-Paraproteinämie. Diabetes mellitus.
- 4 Kleinknotige atrophische Leberzirrhose mit entzündlicher Aktivität, geringer portaler Hypertonus. Zustand nach Nephrektomie links wegen Tbc, kompensierte Niereninsuffizienz mit Nephrotischem Syndrom.
- 5 Aktive Zirrhose, portaler Hypertonus. Atrophische Gastritis. Chronische Emphysebronchitis.
- 6 Vollständiger zirrhotischer Umbau der Leber mit geringer unspezifischer Entzündung, portaler Hypertonus.
- 7 Leberzirrhose mit Zeichen der Aktivität, portaler Hypertonus. Rechts- und Linksinsuffizienz des Herzens.
- 8 Leberzirrhose mit Zustand nach portocavaler Shuntoperation (1961), jetzt kompensierte portale Hypertonie. Erosive Gastritis.
- 9 Leberzirrhose mit Zustand nach portocavaler Shuntoperation (1964). Hypoproteinämische Ödeme bei Eiweißmangelernährung und Verdacht auf enteralen Eiweißverlust.

3.1.3.1 Postuliertes Enzymmuster und weitere Laboratoriumsbefunde bei Leberzirrhose
(siehe "Sollwert" Tabelle 5)

Das Enzyymbild der Leberzirrhose wird bestimmt durch:

1. Die Auswirkung auf die Leberfunktionen:

Die CHE ist entsprechend dem Schweregrad der Zirrhose erniedrigt (48, 57, 142), ebenso Albumin (70, 90), der PI (70, 82, 83, 90) und Cholesterin (83, 142), das meist später als die CHE abfällt.

2. Den Grad der Aktivität:

erkennbar an der Höhe der Transaminasen (57, 136, 142) mit gegenüber der GPT meist höherer GOT (57, 119, 142). Die dekompensierte Zirrhose ist gekennzeichnet durch einen De Ritis Quotienten = GOT/GPT über 2 (51, 119). Die GLDH ist oft verhältnismäßig deutlich erhöht (119, 142), der Quotient $GPT/GLDH$ kleiner 10 (142). Nach E. und F. W. Schmidt (119) liegt der Quotient $GOT + GPT/GLDH$ bei akutem Schub der Zirrhose zwischen 30 und 40, bei aktiver oder dekompensierter Zirrhose zwischen 10 und 20.

3. Die Auswirkung auf die Gallenwege:

Leicht bis deutlich erhöhte LAP und die häufig leicht erhöhte APH (51, 142) sowie Bilirubin (28, 62, 70, 142) geben die Cholestase wieder. Bei biliärer Zirrhose zeigen LAP (142) und teilweise auch die APH (101, 142) ausgeprägte Aktivitätserhöhungen. Gerlach und Mitarbeiter (52) weisen auf eine Erhöhung der alkalischen Dünndarmphosphatase hin, die auf eine herabgesetzte Katabolisation dieses Enzyms in der Leber bei Zirrhose zurückzuführen ist. Hierbei besteht eine Korrelation zwischen der Verminderung der CHE-Aktivität und der Erhöhung der Dünndarmphosphatase im Serum.

Die LDH ist normal, solange keine zusätzlichen entzündlichen oder malignen Prozesse vorliegen (142). Allerdings wird von Weber (141) eine Erhöhung der LDH und HBDH mit normalem Quotienten LDH/HBDH bei portalem Hypertonus beschrieben. Die BKS ist beschleunigt (55, 83). Die Gamma-Globulinvermehrung (55, 70, 83, 90) führt zu einem erhöhten (70) und bei Überwiegen des Albuminabfalls zu erniedrigtem (70, 90) Gesamt-Eiweiß.

3.1.3.2 Kasuistik

Patient 6, 73 Jahre, männlich

Anamnese: Seit 1967 hin und wieder abends Knöcheloedeme. Seit X/69 ständig progrediente Zunahme des Leibumfangs, Pruritus an den Händen. Seit V/70 Ikterus, wechselnd gefärbter Stuhl, auch grau bis weiß. Seit VII/70 Meteorismus, Völlegefühl, Flatulenz. 24.10.70 bierbrauner Urin (über kurze Zeit bereits im Juni). Keine Unverträglichkeiten, Alkohol: 2,5 l Bier/Tag.

Befund: Größe 168 cm, Gewicht 69,5 kg. Blasse Hautfarbe, Pigmentflecken am Rücken und an den Beinen, Sklerenikterus, multiple Spidernävi, Teleangiektasien, Uhrglasnägel mit Längsstreifen, Bauchglatze.

Leber: Abstand Lungen-Lebergrenze - unterer Leberrand = 16,5 cm in der Medioclavicularlinie, derb, kleinhöckerig, Leberrand leicht druckschmerzhaft. Milz nicht tastbar. Kein Umgehungskreislauf, röntgenologisch kein Verdacht auf Ösophagusvarizen.

Einzelbefunde: BKS 23/51, Harnstoff-Stickstoff 27 mg%.

Magenbreipassage: Reizlage im Duodenum.

i.v.-Cholecysto-Cholangiographie: Steine nicht auszuschießen, kaum Kontraktion nach Reizmahlzeit.

Laparoskopie: hypertrophische (floride) Leberzirrhose mit portalem Hypertonus.

Histologischer Befund: komplette Leberzirrhose mit geringer Verfettung und geringer unspezifischer Entzündung.

Diagnose: Vollständiger zirrhotischer Umbau der Leber mit geringer unspezifischer Entzündung, portaler Hypertonus.

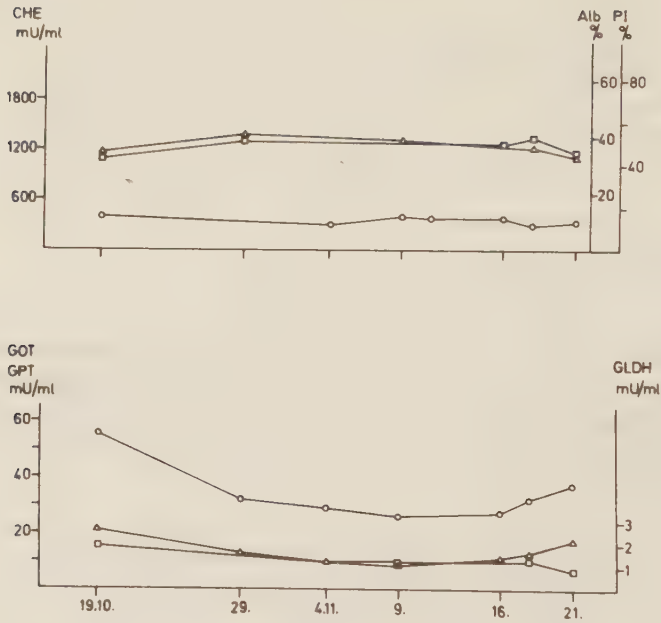


Abb. 7: Verlaufswerte von CHE, Alb., PI, GOT, GPT und GLDH bei Leberzirrhose
(Zeichenerklärung siehe Abb. 1)

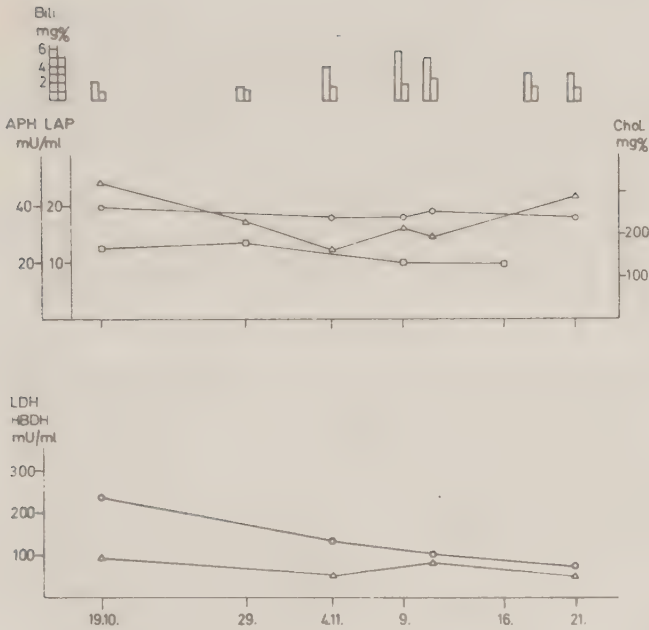


Abb. 8: Verlaufswerte von Bilirubin, APH, LAP, Chol., LDH und HBDH bei Leberzirrhose (Zeichenerklärung siehe Abb. 2)

3.1.3.3 Eigene Befunde und erwartetes Verhalten (siehe Tabelle 5)

Bei den Leberfunktionswerten entsprechen die CHE und Albumin mit 7 Fällen am häufigsten dem erwarteten Verhalten. Pathologische Werte aller 3 Parameter der Leberfunktion finden sich übereinstimmend bei deutlicher bis sehr starker Erniedrigung der CHE. Den postulierten Abfall des Cholesterins unter die Norm konnten wir nur in einem Fall nachweisen, dem andererseits bei Patient 9 eine geringe Erhöhung gegenübersteht.

Die Transaminasen waren bis auf 2 normale Befunde meist leicht bis deutlich erhöht (bis ca. 50 mU/ml, bei Patient 4 im akuten Schub GOT 226 mU/ml, GPT 98 mU/ml) mit höheren GOT-Aktivitäten (5/2). Die GLDH-Werte zeigten in 6 Fällen gegenüber den Transaminasen meist deutliche Aktivitätssteigerungen (bis max. 11 mU/ml (Pat. 2), bei Patient 7 mit normalen Transaminasen war die GLDH konstant erhöht bis max. 4,4 mU/ml). Erwartungsgemäß waren hierbei die GPT/GLDH-Quotienten bis auf eine Ausnahme kleiner 10. Die Befunde für den Quotienten GOT + GPT/GLDH sind nicht einheitlich, jedoch lagen in 4 Fällen die Werte unter 15.

Die APH ist in 7 Fällen leicht bis deutlich erhöht, während die LAP nur in 5 Fällen Aktivitätserhöhungen aufweist. Der relativ höhere Anstieg der APH drückt sich im Quotienten APH/LAP aus, der fünfmal größer 1 und nur zweimal kleiner 1 ist.

Nicht erwartet war der Anstieg der LDH in einem Drittel der Fälle, zweimal mit HBDH-Erhöhung. Bemerkenswert ist bei den gleichen Patienten eine Erhöhung der Amylase und der BKS. Eine Gamma-Globulinerhöhung fanden wir nur bei zwei Drittel der Patienten.

3.1.3.4 Besprechung der Befunde

Bei Bestimmung aller 3 Parameter der Leberfunktion gibt zumindest ein Wert einen Hinweis auf die Funktionsstörung. Die beste Treffsicherheit haben die CHE und Albumin. Patient 1 und 2 zeigen, daß die Leberfunktionswerte bei Zirrhose noch weitgehend normal ausfallen können (48). Die Befunde für die CHE bei Patient 3, 4, 5 machen die Notwendigkeit mehrerer Bestimmungen deutlich, um bei einem noch normalen Wert eine falsche Schlußfolgerung zu vermeiden. Normale CHE-Werte können durch akute Eiweißverluste und Kompensationsversuch der auch hochgradig geschädigten Leber zustande kommen (126). Dieser Fall könnte bei Patient 4 mit nephrotischem Syndrom vorliegen. Ebenso ist bei Patient 9 die CHE-Aktivität wegen verminderter Eiweißzufuhr nicht als sicheres Kriterium der Leberfunktion zu betrachten. Breuer und Mitarbeiter (25) weisen auf die prognostische Aussagekraft der CHE bei Leberzirrhose mit portaler Hypertension in Bezug auf das Risiko bei Shuntoperation hin; hierbei sind niedere CHE-Aktivitäten für den postoperativen Verlauf als ungünstig zu bewerten. Die diagnostische Aussagekraft des Cholesterins muß aufgrund unserer Befunde bezweifelt werden.

Transaminasen und GLDH spiegeln die entzündliche Aktivität und die Nekroserate wieder. Bei inaktiver Zirrhose sind normale Befunde verständlich (Patient 9). Über das Stadium der zirrhotischen Veränderung erlauben sie keine Aussage: Patient 6 hat bei schwerster Zirrhose normale bzw. gering erhöhte Transaminasen, umgekehrt hat Patient 2 deutlich erhöhte Transaminasen und GLDH bei nur wenig fortgeschrittener Zirrhose. Die Dissoziation von normalen Transaminasen und erhöhter GLDH mit gleichzeitig stark pathologischen

Leberfunktionswerten bei Patient 7 ist wahrscheinlich durch den verminderten GPT- und z. T. auch GOT-Gehalt der Leberzellen im Spätstadium der Zirrhose bedingt. Der niedrige GPT/GLDH-Quotient deutet ebenfalls auf die nekrotisierende Zellschädigung hin. Unsere Befunde ergeben keine eindeutige Beziehung zwischen dem Quotienten GOT + GPT/GLDH und der Aktivität der Zirrhose. Ein unterschiedliches Verhalten des Quotienten bei ikterischem oder anikterischem Schub bzw. Verlauf konnten wir ebenfalls nicht feststellen.

Mit dem häufiger und auch stärker pathologischen Ausfall der APH gegenüber der LAP stehen unsere Befunde im Gegensatz zu den Literaturangaben (142, 147, 51). Eine primäre biliäre Zirrhose lag nicht vor. Bemerkenswert ist die bei Patient 2 deutlich erhöhte LAP bei normaler APH, wie sie für die alkoholbedingte Leberzellschädigung beschrieben wird (139). Die geringe Erhöhung von APH und Cholesterin bei Patient 9 deutet auf eine leichte Cholestase hin. Eine Korrelation der Cholestase anzeigenden Enzyme zu den Bilirubinwerten besteht hier nicht.

In allen Fällen mit erhöhter LDH und HBDH lag eine portale Hypertension vor. Diese kann zu Aktivitätssteigerungen von LDH und HBDH führen, die mit der Aktivität der Zirrhose nicht zu vereinbaren sind (141). Frank (50) fand bei 53,8 % aller Zirrhosekranken eine portale Hypertension. Weitere ursächliche Faktoren für eine LDH-Erhöhung könnten sein:

Bei nephrotischem Syndrom beobachtet man evtl. mäßig erhöhte LDH-Werte, und zwar im akuten Stadium mit Verschiebung der anodischen Fraktionen der Nieren-LDH in Richtung der kathodischen Fraktionen mit deutlich nachweisbarer LDH₅ (57); dies könnte mit ein Grund

für die LDH-Erhöhung bei Patient 4 sein (LDH-Werte um 400 mU/ml). Bei akuten Anfällen im Verlauf einer chronisch respiratorischen Insuffizienz (Patient 5 mit chronischer Emphysebronchitis) kann es zu Anstiegen der Transaminasen sowie der LDH und APH kommen (57). Dagegen ist die chronische Herzinsuffizienz bei Patient 7 als Kofaktor für die LDH-Erhöhung weitgehend auszuschließen (57).

Amylase: Goebell und Mitarbeiter (54) beschreiben eine Häufung einer ausgeprägten exkretorischen Pankreassinsuffizienz bei Leberzirrhose, wenn portale Hypertension und schlechte Leberfunktion gleichzeitig vorlagen. Sie machen dafür eine gleichzeitige Schädigung beider Organe durch dieselbe Noxe mit zusätzlicher Verschlechterung der Pankreasfunktion bei zunehmender Stauung im portalen Kreislauf und allmählich eintretender Eiweißmangelsituation verantwortlich. Dies könnte die Erhöhung der Amylase bei Patient 4, 5 und 7 erklären. Alle 3 Patienten weisen eine portale Hypertension mit LDH- und HBDH-Erhöhung auf. Bei Patient 2 mit erniedrigter Amylase-Aktivität kommt ursächlich die Leberfunktionsstörung in Betracht (125). Nothman und Callow (96) konnten zeigen, daß Amylase in der Leber synthetisiert wird und normale Amylasewerte im Serum und Urin nicht aus dem Pankreas stammen, sondern nur erhöhte Aktivitäten unter pathologischen Bedingungen.

Tabelle 5

Postuliertes Enzymmuster mit weiteren Laboratoriumsbefunden, Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung und Verhältnis der den Erwartungen entsprechenden Laboratoriumsbefunde zur Anzahl der Fälle bei 9 Patienten mit Leberzirrhose.

	„Sollwert“	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
CHE: n 1800 - 1400 $\frac{\mu\text{U}}{\text{ml}}$ 1400 - 1000 1000 - 500 <500 <300	leichte Zirrh. deutl.-schwere sehr schwere schwerste präfinal	x	(x)	>	>
Albumin	↓	n	(↓)	n	↓
PI	↓	(↓)	n	n	n
Cholesterin	häufig ↓	n	n	n	n
GOT	häufig (↑)	↑	↑	n - (↑)	↑
GPT	seltener n	↑	↑	↑	↑
GOT/GPT	>1	>1	<1	1	>1
GLDH	↑	n - (↑)	↑	↑	↑
GPT/GLDH	10	<25	<10	10	<10
GOT+GPT/GLDH		>30	<15	13	<10
APH	n - (↑)	↑	n	↑	↑ - n
LAP	(↑) - ↑	n	↑	↑	↑ - n
APH/LAP		>1	>1	<1	<1
Bilirubin	n - ↑	n	n	n	n
LDH	meist n	n	n	n	↑
HBDH	meist n	n	n	n	↑
LDH/HBDH	n	n	n	n	↑
Amylase		n	↓	n	↑
BKS	↑	n	n	↑	↑
El'pho: Ges.Eiweiß	↑ - n - ↓	n	n	↑	n
Glob. α_1		n	n	n	n
α_2		n	n	↑	↑
β		n	n	n	↑
γ	↑	n	↑	↑	↑

Fortsetzung Tabelle 5

	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	n = 9
CHE: n 1800-1400 $\frac{mU}{ml}$ 1400-1000 1000-500 <500 <300	>		>	x	x	7/9
Albumin	↓	↓	↓	↓	↓	7/9
PI	↓	↓	↓	↓	n	5/9
Cholesterin	n	n - ↓	n	n	(↑)	1/9
GOT	↑	↑	n	↑	n	9/9
GPT	↑	(↑)	n	n - (↑)	n	9/9
GOT/GPT	>1	>1	(>1)	>1	(>1)	7/9
GLDH	↑	(n)	↑	(n)	n	6/9
GPT/GLDH	(<10)	(<10)	<10			6/9
GOT+GPT/GLDH	<20 und 30-45	30 - 45	<10	>20		
APH	↑	(↑) - n	n	↑	(↑)	9/9
LAP	↑	n	n	(↑)	n	5/9
APH/LAP	>1			>1	>1	
Bilirubin	n	↑	(↑)	n	n	
LDH	↑	(↑) - n	↑	n	n	6/9
HBDH	n	n	n - ↑	n	n	8/9
LDH/HBDH	↑	n	n - ↑	n	n	7/9
Amylase	↑	n	↑	n	n	
BKS	(↑)	↑	↑	n	n	
El pho: Ges. Eiweiß	n	n	n - ↓	↓	↓	
Glob. α_1	n	n	n	n	n	
α_2	n	n	n	n	↑	
β	↑	n	n	n	n	
γ	↑	↑	↑	n	n	6/9

3.1.4 Leberkoma

3.1.4.1 Leberausfallskoma

Untersucht wurden 2 Patienten. Bei beiden Patienten bestand eine kleinknotige Leberzirrhose mit portaler Hypertension und Oesophagusvarizen. Im Verlauf trat bei Patient 1 eine zunehmende Eintrübung des Sensoriismus und "Flapping" Tremor auf. Patient 2 war bei Einlieferung in die Klinik bereits komatös, zusätzlich komplizierten meningitische Zeichen bei einem Erysipel am rechten Bein das Grundleiden.

Sektionsbefund:

Patient 1: Grundleiden: aktive portale Zirrhose,
Todesursache: Leberausfallskoma (klinisch).
Patient 2: Grundleiden: vollständige kleinstknotige
Zirrhose, Gehirnbefund: leukozytäre Infiltrate der spinalen Leptomeningen.
Todesursache: Gastro-Intestinalblutung
(Ösophagusvarizen?), Herzversagen.

3.1.4.1.1 Postuliertes Enzymmuster und weitere Laboratoriumsbefunde bei Leberausfallskoma (siehe "Sollwert" Tabelle 6)

Das Enzymbild und die weiteren Laboratoriumsbefunde werden bestimmt durch das Grundleiden. Ein zusätzlicher Enzymanstieg im Verlauf des Komas erfolgt nicht (119).

Die Leberfunktionswerte sind deutlich pathologisch (90, 142), wobei im Verlauf meist kein stärkerer Abfall eintritt.

Transaminasen (26, 119) und GLDH (119, 142) sind wenig bis deutlich erhöht.

Der Bilirubinanstieg ist weniger ausgeprägt als beim Leberzerfallskoma (26).

Die LDH kann nach Weber (141) aufgrund der portalen Hypertension erhöht sein.

3.1.4.1.2 Eigene Befunde und erwartetes Verhalten (siehe Tabelle 6)

Die Leistungsgrößen der Leber sind für beide Patienten stark pathologisch, jedoch mit deutlich schlechteren Befunden für Patient 2. Im Verlauf über 15 Tage ist bei Patient 1 nur ein geringer Abfall zu beobachten: CHE von 1130 auf 1000 mU/ml, Albumin von 51 auf 48 %, PI konstant.

Cholesterin steht bei Patient 1 mit 380 mg% im Widerspruch zum erwarteten Verhalten.

Die Transaminasen verhalten sich in beiden Verlaufsbeobachtungen unterschiedlich: Patient 1 zeigt gleichmäßig erhöhte Enzymaktivitäten (GOT bis 60 mU/ml), wobei die GOT bis auf das Doppelte der GPT-Aktivität ansteigt. Bei Patient 2 weist die GOT präfinal innerhalb von 48 Stunden einen starken Anstieg von 280 auf 523 mU/ml auf, die GPT bleibt dabei unter 100 mU/ml zurück. Im Gegensatz zu den Transaminasen ist die GLDH normal.

Die bei Patient 1 im Verlauf leicht ansteigende APH korreliert mit der Zunahme des schon anfangs stark erhöhten Bilirubins (final 29,6 mg%). Im Vergleich zur APH ist die LAP deutlich erhöht.

Das Verhalten der LDH und HBDH gleicht dem der Transaminasen: im 1. Fall leicht, im 2. Fall extrem stark erhöht (LDH 1150 mU/ml) bei erhöhtem LDH/HBDH-Quotienten (2,04).

Auffallend ist die starke Erhöhung der CPK auf 595 mU/ml bei Patient 2.

BKS und Gamma-Globuline entsprechen der Grundkrankheit.

3.1.4.1.3 Besprechung der Befunde

Die Leberfunktionswerte demonstrieren das fortgeschrittene Stadium der Leberzirrhose. Die Befunde von Patient 2 lassen an das präfinale Stadium denken. Bezeichnend ist die Konstanz der Befunde ohne ausgeprägte Verschlechterung.

Die Cholesterinerhöhung bei Patient 1 weist zusammen mit dem stark erhöhten Bilirubin und der APH auf ausgeprägte Cholestase hin. Der Cholesterinwert bei Patient 2 spricht dafür, daß erst bei extremer Leberfunktionsstörung auch das Cholesterin unter die Norm sinkt.

Nach De Ritis kann der Quotient GOT/GPT für Patient 1 als aktive bis dekompensierte Zirrhose eingestuft werden, für Patient 2 als dekompensierte Zirrhose. Die deutlich höheren GOT-Aktivitäten sind auf das Verhältnis $\text{GOT/GPT} = 1,7$ in der Gesamtzelle ($\text{GOT/GPT Zytoplasma} = 1$) und auf den erniedrigten GPT-Gehalt der Leber bei Zirrhose zurückzuführen (51, 117). Die normalen GLDH-Werte können im Rahmen des Ausfallskomas erklärt werden. Die Leberzellnekrosen sind hierbei nicht über das Ausmaß der Grundkrankheit vermehrt.

Die normale GLDH bei Patient 2 mit starkem Anstieg der GOT und relativ niedriger GPT weist darauf hin, daß die GOT-Aktivität nicht allein auf das Leberparenchym zu beziehen ist. Die stark erhöhte CPK läßt zunächst an den Herzmuskel als Ursprungsort denken. Die absolute hohe GOT-Aktivität und die LHD mit erhöhtem LDH/HBDH-Quotienten sprechen jedoch gegen einen Herzinfarkt. Auch war weder klinisch noch im Sektionsbefund ein Herzinfarkt nachweisbar. Demnach kommt als Ursache der Enzymaktivitätserhöhung der CPK der Skelettmuskel in Frage. Bei akuter Linksherzinsuffizienz findet man eine Erhöhung der CPK (in 10 % der Fälle), der GOT und LDH (57). Diese Enzyme stammen vorwiegend aus dem Skelettmuskel (57). Die Gastro-Intestinalblutung mit Hypoxämie und die "durch Leberinsuffizienz bedingte allgemeine Gewebsschädigung" (142) sind sowohl Mitursache des Herzversagens als auch der Zellpermeabilitätsstörung mit Enzymaktivitätsanstieg. Die CPK- und die präfinal stark ansteigende GOT-Aktivität können so erklärt werden, teilweise auch die LDH-Erhöhung, an der jedoch die portale Hypertension sowie eine infektiöse Komponente mitbeteiligt sein können.

Die LAP ist als Ausdruck der direkten Leberzellschädigung erhöht.

Zusammenfassend stellt sich im Enzymbild bei Patient 1 ein reines Leberausfallskoma dar, während sich bei Patient 2 Leberausfallskoma und Herzversagen überlagern.

Tabelle 6

Postuliertes Enzymmuster mit weiteren Laboratoriumsbefunden, Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung und Verhältnis der den Erwartungen entsprechenden Laboratoriumsbefunde zur Anzahl der Fälle bei 2 Patienten mit Leberausfallskoma.

	„Sollwert“	Patient 1	Patient 2	n = 2	
CHE	deutlich ↓	↓	↓↓	2/2	
Albumin	↓	↓	↓↓	2/2	
PI	↓	↓↓	↓↓	2/2	
Cholesterin	↓	↑	↓	1/2	
GOT	wenig bis	↑	↑↑	2/2	
GPT	deutlich ↑	↑	↑	2/2	
GOT/GPT		>1,4	>5		
GLDH	(↑) - ↑	n	n	0/2	
GPT/GLDH		(>25)	(>100)		
GOT+GPT/GLDH					
APH	n - (↑)	(↑)	n	2/2	
LAP	(↑) - ↑	↑	↑	2/2	
APH/LAP		<1	<1		
Bilirubin	↑	↑↑	↑	2/2	
LDH	n - ↑	(↑)	↑↑	(2)/2	
HBDH		n	↑		
LDH/HBDH		↑	↑		
Amylase		n	n		
BKS		↑	↑		
El'pho: Ges. Eiweiß		(↑)	n		
Glob. α ₁		n	(↑)		
α ₂		↑	(↑)		
β		n	n		
γ		(↑)	↑↑		
CPK		n	↑↑		

3.1.4.2 Leberzerfallsskoma

Untersucht wurde 1 Patient. Der 38-jährige kam bewußtseinsklar mit einer gastrointestinalen Blutung (Ösophago-Gastroskopie: multiple Erosionen im Magen) bei ausgeprägter hämorrhagischer Diathese zur Aufnahme. Während der folgenden 2 Tage trübte sich das Bewußtsein immer mehr ein bei zunehmenden Allgemeinveränderungen im EEG. Der Patient verstarb im Koma hepaticum.

Sektionsbefund: Gastro-Intestinalblutung.

Leber: subakute Lebernekrose.

Todesursache: Lebernekrose und hämorrhagische Diathese mit Gastro-Intestinalblutung.

3.1.4.2.1 Postuliertes Enzymmuster und weitere Laboratoriumsbefunde bei Leberzerfallsskoma (siehe "Sollwert" Tabelle 7)

Die Leberfunktionswerte zeigen bei langsam entstehendem Leberzerfallsskoma einen starken Abfall aller Größen (57, 83, 90, 142).

Die Transaminasen sind stark erhöht und sinken, wenn das Koma über mindestens 2 Tage andauert, steil ab, evtl. bis auf normale Werte (119).

Nach Gerlach (51) verhalten sich GLDH und LDH analog den Transaminasen, während E. und F. W. Schmidt (119) die Dissoziation des Enzymmusters mit präfinal stark ansteigender LDH und GLDH beschreiben.

Bilirubin steigt rasch an (26, 125, 142).

3.1.4.2.2 Eigene Befunde und erwartetes Verhalten (siehe Tabelle 7)

Die Leberfunktionswerte zeigen ein unterschiedliches Verhalten: Die CHE liegt anfangs im unteren Normalbereich, 24 Stunden später leicht unter der Norm. Der Albuminwert bleibt konstant. Dagegen ist der PI mit Werten unter 20 % von Anfang an stark erniedrigt. Ein typischer Verlauf mit stark abfallenden Funktionswerten liegt somit nicht vor.

Transaminasen und GLDH stimmen mit dem erwarteten Verhalten überein: initial extrem hohe Werte (GOT 2880 mU/ml, GPT 770 mU/ml, GLDH 356 mU/ml) und innerhalb der 2 folgenden Tage Abfall bis auf die Hälfte. Der Quotient GOT/GPT ist jeweils größer 3,7, der Quotient GOT+GPT/GLDH etwa 9.

APH und LAP bleiben normal. Bilirubin ist am 2. Tag auf 5,5 mg% und am 3. auf 12,6 mg% erhöht.

Die LDH erreicht erst am 3. Tag ihr Maximum mit 3000 mU/ml bei einem LDH-Quotienten über 3.

3.1.4.2.3 Besprechung der Befunde

Die CHE und das Albumin sind wegen des raschen Verlaufs kaum verändert. Die niedrig normale CHE mit fallender Tendenz weist jedoch schon auf die Leberzellschädigung hin. Der stark pathologische PI kann bei sehr schwerer diffuser Leberzellschädigung durch seine kurze Halbwertszeit bedingt sein. Bei perakutem Leberzellzerfall schwindet der PI in 2 bis 3 Tagen (125). Die Halbwertszeit der CHE liegt bei 21 Tagen, die des Albumins ist noch wesentlich länger. Eine weitere Ur-

sache liegt möglicherweise in der Gastro-Intestinalblutung, die zu einer Verbrauchskoagulopathie führen kann (82).

Die Transaminasen zeigen das typische Enzymbild der Nekrose mit sehr hohem De Ritis Quotienten. Die extrem hohe GLDH und die Quotienten GPT/GLDH und GOT+GPT/GLDH belegen diesen Befund. Aufgrund der schweren Leberzellschädigung wäre ein Anstieg der LAP zu erwarten. Gerade bei solch akuten Geschehen findet man jedoch häufig normale Werte (142).

Die terminal sehr hohe LDH mit stark erhöhtem LDH/HBDH-Quotienten bei absinkenden Transaminasen und GLDH bestätigt die Dissoziation der Enzymaktivitäten im Verlauf eines tödlich endenden Komas (119).

Die Amylaseerhöhung ist Folge des akuten Nierenversagens mit Verminderung der Amylaseclearance (Anstieg von Harnstoff-Stickstoff von 49 auf 101 mg% (normal bis 23 mg%)).

Leberausfalls- und Leberzerfallskoma unterscheiden sich somit deutlich im Enzymmuster. Das Ausfallskoma zeigt vorwiegend gleichbleibende Enzymbefunde mit deutlich pathologischen Leberfunktionswerten und relativ geringer Nekroserate (Transaminasen und GLDH). Das Zerfallskoma ist gekennzeichnet durch einen charakteristischen Verlauf mit unterschiedlich raschem Abfall der einzelnen Funktionswerte und starkem Anstieg der die nekrotisierende Zellschädigung anzeigenden Transaminasen und GLDH mit entsprechenden Quotienten. Bei länger dauerndem Verlauf erfolgt ein Abfall der Enzymaktivitäten evtl. unter Dissoziation des Enzymmusters (Anstieg der LDH).

Tabelle 7

Postuliertes Enzymmuster mit weiteren Laboratoriumsbefunden, Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung und Verhältnis der den Erwartungen entsprechenden Laboratoriumsbefunde zur Anzahl der Fälle bei Leberzerfallscoma.

	„Sollwert“	Patient	
CHE	stark abfallend	n → (↓)	
Albumin	"	n	
PI	"	↓↓	
Cholesterin		n	
GOT	stark ↑ dann abfallend	↑↑ → ↑	
GPT		↑	
GOT/GPT	>1	4,5 und 3,7	
GLDH	↑	↑↑	
GPT/GLDH		1,8 und 1,7	
GOT+GPT/GLDH		8,9 und 8,2	
APH		n	
LAP		n	
APH/LAP			
Bilirubin	ansteigend	↑	
LDH	stark ↑	↑↑	
HBDH	↑	↑	
LDH/HBDH	↑	↑	
Amylase		↑	
BKS		n	
El'pho: Ges. Eiweiß		n	
Glob. α ₁		(↑)	
α ₂		n	
β		n	
γ		n	

3.1.5 Fettleber

Die histologische Einteilung der Fettleber erfolgte in 4 Stadien (Pathologisches Institut der Universität München):

- Stadium I: Speicherung von Fett in über 50 % der Leberzellen
- II: Verfettung mit entzündlicher Reaktion, Rundzellinfiltrate in den Periportalfeldern
- III: zusätzlich Fibrose als Folge der chronischen Bindegewebsproliferation
- IV: Fettzirrhose

Diese Einteilung weicht von der Einteilung aufgrund der Lokalisation der Verfettung (132) und von der normalerweise gebräuchlichen 3-Stadien-Einteilung (26, 63, 73, 145) ab. Der Unterschied liegt in einer weiteren Unterteilung vom herkömmlichen Stadium II in das hier vorliegende Stadium II mit entzündlicher Reaktion und das Stadium III mit zusätzlicher Fibrose.

Untersucht wurden 7 Patienten. Die histologischen Befunde ergaben:

<u>Patient</u>	<u>Stadium der Fettleber</u>
1	I - II
2	II
3	II - III
5, 7*	III
4, 6	III (- IV)**

*Zieve-Syndrom

**Fettleber III mit beginnendem zirrhotischem Umbau

Bei Patient 2 liegt ein Diabetes mellitus vor, bei den übrigen Patienten war der Klinikaufnahme ein Alkoholschubus vorausgegangen.

3.1.5.1 Postuliertes Enzymmuster und weitere Labora-
toriumsbefunde bei Fettleber
(siehe "Sollwert" Tabelle 8)

Die CHE ist hochnormal (über 3200 mU/ml) bis erhöht (57, 142), Cholesterin häufig normal oder nur leicht erhöht (142).

Die Transaminasen zeigen meist mäßig erhöhte (bis um 30 mU/ml), seltener normale Aktivitäten (33, 51, 57, 73, 119, 142). Über das Verhalten des De Ritis Quotienten liegen gegenteilige Angaben vor: nach E. und F. W. Schmidt (119) sowie Haschen (57) ist er kleiner 1, nach Weber und Wegmann (142) indifferent. Ein deutlicher Anstieg der GLDH findet sich erst bei ausgeprägter entzündlicher Leberschädigung (142).

Die LAP ist leicht bis deutlich erhöht bei meist normaler APH (73, 139, 142). Bilirubin ist manchmal minimal erhöht (73, 119, 142).

Die LDH kann bei "frischer äthylisch-toxischer Schädigung" (142) erhöht sein.

In der Elektrophorese findet sich eine Vermehrung der Beta-Globuline (73).

3.1.5.2 Kasuistik

3.1.5.2.1 Patient 1, 33 Jahre, männlich

Anamnese: 1964 Gastritis, Krämpfe im rechten Oberbauch. 1966 gleiche Beschwerden. II/70 Bauchschmerzen, drückender Schmerz hinter dem Brustbein mit Ausstrahlung in die linke Schulter. Inappetenz, Flatulenz. Wechsel von Diarrhoe und Obstipation. VII/70 krampfartige Schmerzen im rechten Oberbauch und rechten Unterbauch, Konzentrationsminderung, Müdigkeit, Adynamie, Inappetenz, Aufstoßen, Völlegefühl, Brechreiz, Erbrechen nach den Mahlzeiten, Gewichtsabnahme (15 kg/2 Mon.), Besserung nach Alkoholgenuß. Bierbrauner Urin, Diarrhoe und Obstipation. Schwäche in den Beinen, Gangunsicherheit, Parästhesien. Alkohol- und Medikamenten- (Analgetika) Abusus.

Befund: Größe 178 cm, Gewicht 61 kg. Leichter Sklerenikterus, Naevi vasculosi, Xanthelasmaen.
Interkurrent: Alkoholentzugssymptomatik, Polyneuropathie.
Leber: Abstand Lungen-Lebergrenze - unterer Leberrand = 10 cm. Milz nicht tastbar.
Einzelbefunde: PI 86 %, Cholesterin 158 mg%.
Magensaft-Analyse: subacid.
Gastroskopie: Verdacht auf Oberflächengastritis.
Elektromyogramm: aktiver, generalisierter und distal betonter schwerer Denervierungsprozeß, wie bei einer noch aktiven Polyneuropathie.
Histologischer Befund: ausgeprägte Leberzellverfettung mit geringer Entzündung (Fettleber I - II).

Diagnose: 1. Fettleber I - II,
2. Polyneuritis,
3. Oberflächengastritis bei Subacidität.

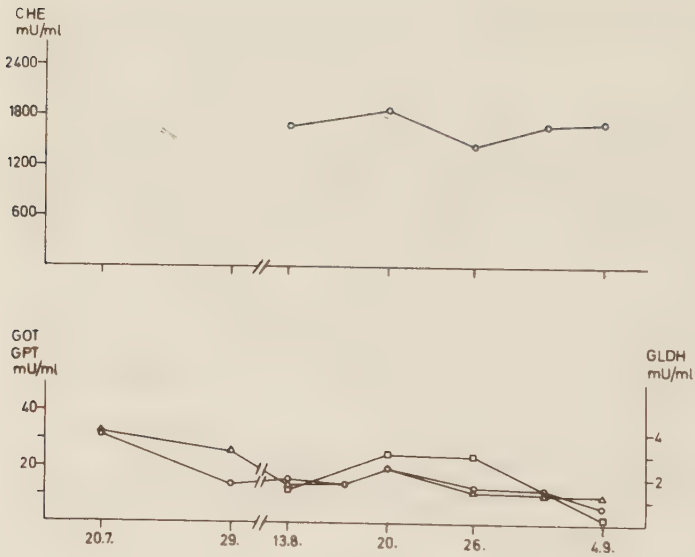


Abb. 9: Verlaufswerte von CHE, GOT, GPT und GLDH
bei Fettleber; Stadium I - II
(Zeichenerklärung siehe Abb. 1)

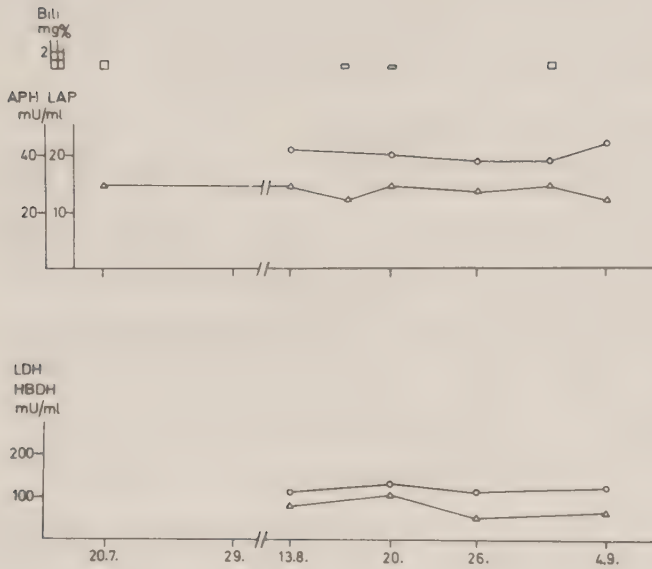


Abb. 10: Verlaufswerte von Bilirubin, APH, LAP, LDH und HBDH bei Fettleber, Stadium I - II (Zeichenerklärung siehe Abb. 2)

3.1.5.2.2 Patient 7, 32 Jahre, männlich

Anamnese: 1967 ca. 10 l Bier/Tag, nach 4 Monaten Zusammenbruch: nicht näher bekannter Lungen- und Leberbefund (8,5 Monate stationär). Anfang 1968 wegen einer Gelbsucht 3 Wochen stationäre Behandlung. Seit Mitte Juli 70 bierbrauner Urin. Seit Ende Juli 70 Sklerenikterus, Inappetenz, Aufstoßen, Brechreiz, Erbrechen, Meteorismus. Mundwinkelrhagaden.

Befund: Gewicht 96,5 kg. Ikterus, Teleangiektasien, Mundwinkelrhagaden, Weißnägeln.
Leber: Abstand Lungen-Lebergrenze - unterer Leberrand 27 cm, derb, Leberrand druckschmerzhaft. Milz nicht tastbar.

Einzelbefunde: BKS 71/115, PI 100 %, veresterte Fettsäuren 935 mg%, Ges.Lipide 708 mg%, Hämatokrit 33 %, Hämoglobin 6,7 g%, Erythrozyten 2,9 Mill./mm³, Retikulozyten 128 o/oo, Bilirubinurie.

Sternalpunktion: schwer reifungsgehemmte, aber dabei gereizte Erythropoese mit auffallender Vakuolisierung in den Erythroblasten, Schaumzellen vereinzelt vorhanden, Zieve-Syndrom sehr wahrscheinlich.

Pankreasfunktionsprüfung: 1. kontraktionsfähige Gallenblase, 2. Pankreassafthypersekretion, 3. normale Pankreasenzymsekretion.

Laparoskopie: hochgradige Fettleber mit mäßiger Fibrose.

Histologischer Befund: ausgeprägte Leberzellverfettung mit unspezifischer Entzündung und Fibrose (Fettleber III). Deutliche Cholestase.

Diagnose: Zieve-Syndrom (Hämolytische Anämie, Hyperlipämie, Hyperbilirubinämie bei Alkoholabusus).

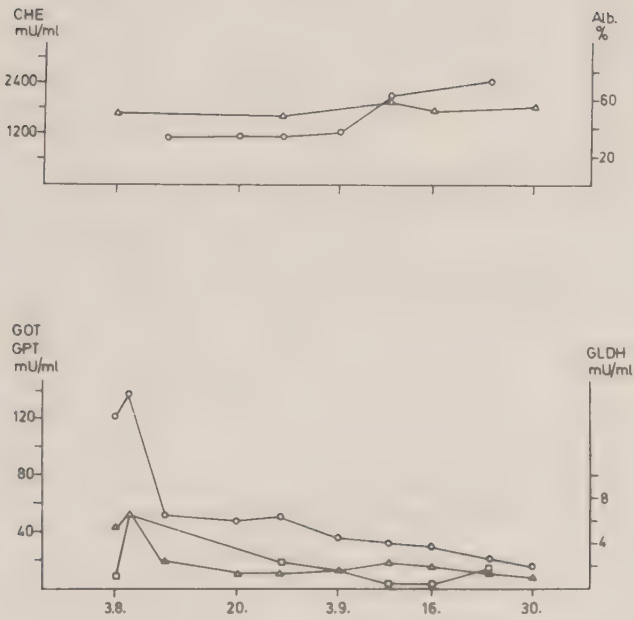


Abb. 11: Verlaufswerte von CHE, Alb., GOT, GPT und GLDH bei Zieve-Syndrom (Zeichenerklärung siehe Abb. 1)

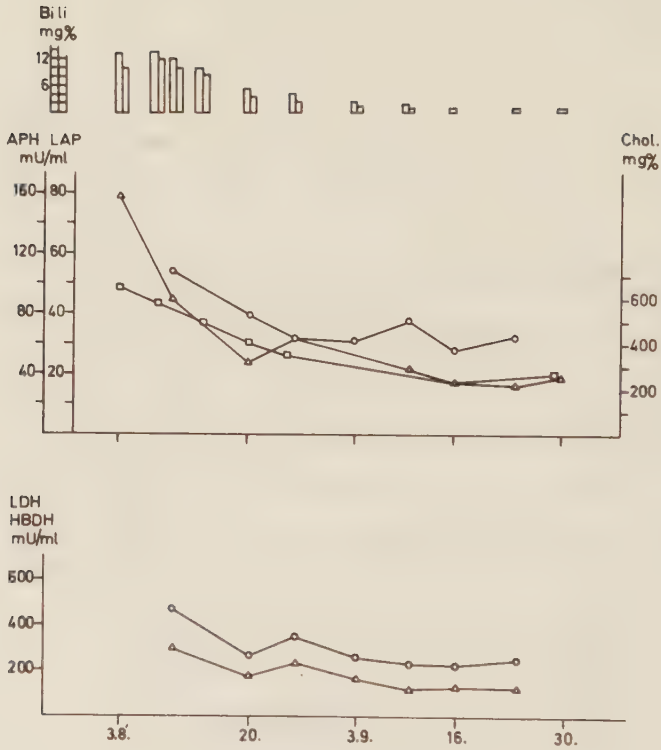


Abb. 12: Verlaufswerte von Bilirubin, APH, LAP, Chol., LDH und HBDH bei Zieve-Syndrom (Zeichenerklärung siehe Abb. 2)

3.1.5.3 Eigene Befunde und erwartetes Verhalten

(siehe Tabelle 8)

Die CHE ist nur bei Patient 2 mit einer Aktivität von 3600 mU/ml erwartungsgemäß hochnormal, bei Patient 3 und 5 liegt sie im mittleren Normalbereich, in den übrigen Fällen am bzw. unter dem unteren Grenzwert. Bei Patient 7 ist im Verlauf über 45 Tage ein Anstieg um 1340 mU/ml zu beobachten. Albumin ist übereinstimmend mit der CHE bei Patient 1, 6, 7 leicht erniedrigt, darüber hinaus auch bei Patient 3 und 4. Der PI bleibt in allen Fällen normal.

Das Cholesterin entspricht für Patient 1 bis 6 mit normalen bis leicht erhöhten Werten dem erwarteten Verhalten. Patient 7 weist einen Cholesterinwert von 650 mg/100 ml auf, der sich damit mit den Angaben von Heck (58) für Patienten mit Zieve-Syndrom (Mittelwert 660 mg/100 ml) deckt; während des Beobachtungszeitraums erfolgt ein Abfall auf 252 mg/100 ml.

Bis auf Patient 5 finden sich in allen Fällen leicht bis deutlich erhöhte und im Verlauf abfallende Transaminasenaktivitäten. Hierbei schwanken die Maximalwerte - Patient 7 ausgenommen - zwischen 20 und 45 mU/ml, bei Patient 2 um 100 mU/ml. Nach Lelbach (79) ergibt sich für die Transaminasen eine statistisch signifikante Normalisierungstendenz bei alkoholischer Fettleber bereits nach mehr als einwöchiger Alkoholabstinenz.

Der Quotient GOT/GPT war nur einmal kleiner 1, sonst gleich oder größer 1. Damit stimmen unsere Befunde mit wechselndem De Ritis Quotienten mit den Angaben von Weber und Wegmann überein (142). Die GLDH war über einen meist kürzeren Zeitraum in 4 Fällen erhöht, davon dreimal deutlich. Gegen Ende des Beobachtungszeitraums fand

sich nur noch bei Patient 2 eine erhöhte GLDH-Aktivität. Der Quotient GPT/GLDH liegt regelmäßig unter 30, während der Quotient GOT + GPT/GLDH uncharakteristisch ist.

Die LAP ist gegenüber der APH öfter und deutlicher erhöht, erkennbar am Quotienten APH/LAP kleiner 1. Bilirubin war bei Patient 6 zu Beginn der Verlaufskontrolle erhöht (2,6 mg%) und normalisierte sich innerhalb von 12 Tagen. Bei Patient 7 entspricht der Bilirubinverlauf dem der übrigen Laborbefunde mit anfangs stark erhöhten Werten (13,6 mg%) und fortschreitender Normalisierung.

Die LDH ist bei Patient 2 und 4 leicht, bei Patient 7 stark erhöht. Die BKS ist bei Patient 7 stark und bei Patient 1, 3 und 4 gering beschleunigt. Bei den gleichen Patienten liegt ein leichter Anstieg der Alpha₂-Globuline vor, außerdem bei Patient 5 und 6 ohne BKS-Beschleunigung. Alpha₂-Globulin ist für Patient 6 und 7 gering vermehrt.

Im Gegensatz zu Kalk (63) fanden wir keine Gamma-Globulin-, jedoch dreimal eine Beta-Globulin-Vermehrung. Der Bromsulfaleintest wurde bei 4 Patienten durchgeführt, dreimal mit pathologischem Ergebnis.

3.1.5.4 Besprechung der Befunde

Die postulierte hochnormale CHE-Aktivität können wir für die Fettleber, Stadium II und III, nicht als typisch bestätigen. Die Übereinstimmung von erniedrigter CHE-Aktivität und erniedrigtem Albumin in 3 Fällen deutet auf eine ausgeprägtere Leberzellschädigung mit Funktionsstörung hin, da bei alkoholischer Fettleber normale

Albuminwerte gefunden werden (33). Setzt man für die CHE die gleiche Empfindlichkeit als Leberfunktionsparameter voraus wie für Albumin, dann weisen Fall 3 und 4 mit normaler CHE, aber erniedrigtem Albumin auf das für die CHE beschriebene Verhalten - relativ hohe CHE im Vergleich zu den übrigen Laborbefunden - hin. Die eher niedrig normalen CHE-Aktivitäten sind somit auf das fortgeschrittene Stadium der Fettleber mit Entzündung und Fibrose zurückzuführen, das auch erkennbar wird an den deutlich erhöhten Transaminasen, der GLDH, der BKS und den Alpha-Globulinen. Die hochnormale CHE wäre demnach mehr auf die unkomplizierte Fettleber beschränkt. Bei Patient 7 ist parallel zur Normalisierung der übrigen Enzymbefunde der Aktivitätsanstieg der CHE zu sehen, der damit die sich erholende Leberfunktion anzeigt.

Die Transaminasen verdeutlichen die ausgeprägte entzündliche Reaktion des Leberparenchyms ab Fettleber Stadium II. Der histologische Befund bei Patient 5 mit nur geringer entzündlicher Reaktion bei ausgeprägter Fibrose erklärt den normalen Enzymbefund. Die GLDH-Erhöhung spricht für vorübergehende Leberzellnekrosen. Die LAP erweist sich gegenüber der APH auch bei uns als empfindlicher, wie Weber (139) es für die alkoholbedingte Leberschädigung beschrieben hat.

Die im Vordergrund stehende akute Erhöhung der "Obstruktionsenzyme" (51) APH und LAP und des Bilirubins zusammen mit den Transaminasen sowie der LDH und HBDH ist charakteristisch für den Enzymbefund bei Zieve-Syndrom (58, 139). Die Normalisierung der die Cholestase anzeigenden Laborbefunde (APH, LAP, Bilirubin) erfolgt übereinstimmend, wobei jedoch die LAP im pathologischen Bereich verbleibt.

Der Anstieg der LDH und HBDH bei Zieve-Syndrom kann verschiedene Ursachen haben: für die Erhöhung der LDH kommt primär die Leberzellschädigung, für die der LDH und HBDH die Hämolyse, ferner die entzündliche Komponente und die Veränderung des LDH-Musters im Muskelgewebe bei Alkoholikern in Richtung der schnell wandernden Fraktionen in Frage (98).

Untersuchungen an Alkoholikern mit akuter Symptomatik (Tremor, Schweißausbrüche, Tachykardie und Angstzustände) weisen darauf hin, daß HBDH-Anstiege im Serum durch ein verändertes Muskel-Enzym-Muster mit Vorherrschen von LDH₁₊₂ verursacht sein können. Diese Befunde sind jedoch nicht spezifisch für Alkoholiker, sondern auch bei Patienten mit verschiedenen akuten Erkrankungen nachzuweisen (97, 98). Dies kann bei Patient 4 mit entsprechender Symptomatik neben der entzündlichen Komponente die LDH- und HBDH-Erhöhung hervorgerufen haben. Für Patient 2 mit diabetischer Fettleber ist die entzündliche Komponente als Ursache der HBDH-Erhöhung fraglich, da weitere Entzündungszeichen fehlen.

BKS-Beschleunigung und Alpha-Globulinvermehrung sind auf die Fettleber und deren Folgen zu beziehen, da andere entzündliche Begleiterkrankungen nicht vorliegen. Die Erhöhung der Beta-Globuline wird mit dem Transport von Fetten in diesen Fraktionen verständlich (64, 73, 137). Der pathologische Bromsulfaleintest verdeutlicht die verminderte Exkretionsleistung der Leber.

Tabelle 8

Postuliertes Enzymmuster mit weiteren Laboratoriumsbefunden, Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung und Verhältnis der den Erwartungen entsprechenden Laboratoriumsbefunde zur Anzahl der Fälle bei 6 Patienten mit Fettleber (Stadium I - II bis III(- IV) und 1 Patienten mit Zieve-Syndrom bei Fettleber Stadium III.

	„Sollwert“	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
CHE	hochnormal	(↓)	hoch-n	n	n
Albumin		(↓)	n	(↓)	(↓)
PI		n	n	(n)	n
Cholesterin	n - (↑)	n	n	-	(↑)
GOT	n - mäßig ↑	↑	↑	↑	↑
GPT		↑	↑	(↑)	↑
GOT/GPT		~1	<1	>1	~1
GLDH	n - (↑)	(↑)	↑	n	↑
GPT/GLDH		<10	15 - 30	<10	<30
GOT+GPT/GLDH		<20	24 - 72		20 und 110
APH	n	n	(↑)	n	(↑)
LAP	(↑)	(↑)	↑	n	↑
APH/LAP		<1	<1		<1
Bilirubin	n - (↑)	n	n	n	n
LDH	n - (↑)	n	(↑)	n	(↑)
HBDH		n	(↑)	n	(↑)
LDH/HBDH	n	n	n - (↑)	n	n
Amylase		n	n	n	n
BKS		n - (↑)	n	(↑)	(↑)
El'pho: Ges. Eiweiß		n	n	n	n
Glob. α ₁		n	n	n	n
α ₂		(↑)	n	↑	(↑)
β		n	n	↑	(↑)
γ		n	n	n	n
Bromsulfalein		n	↑	-	-

Fortsetzung Tabelle 8

	Patient 5	Patient 6	n = 6		Patient 7
CHE	n	(↓)	1/6		↓
Albumin	n	(↓)			(↓)
PI	n	n			n
Cholesterin	n	(↑)	5/5		↑
GOT	n	↑	6/6		↑
GPT	n	(↑)	6/6		↑
GOT/GPT	>1	~2			~3
GLDH	n	n	6/6		↑
GPT/GLDH	—	< 20			<10
GOT+GPT/GLDH	—	41 und 7,5			~30
APH	n	↑	3/6		↑
LAP	n	↑	4/6		↑
APH/LAP		<1			<1
Bilirubin	n	(↑)			↑
LDH	n	n	6/6		↑
HBDH	n	n			↑
LDH/HBDH	n	n	6/6		n
Amylase	n	n			n
BKS	n	n			↑
El'pho: Ges. Eiweiß	n	n			n
Glob. α_1	n	(↑)			(↑)
α_2	(↑)	(↑)			↑
β	n	n			↑
γ	n	n			n
Bromsulfalein	(↑)	↑			

3.1.6 Metastasenleber

Es wurden 3 Patienten untersucht. Der Primärtumor war bei Patient 1 ein Adenocarcinom des Colons, bei Patient 2 ein Magencarcinom und bei Patient 3 ein Inselzellcarcinom des Pankreas.

3.1.6.1 Postuliertes Enzymmuster und weitere Laboratoriumsbefunde bei Metastasenleber (siehe "Sollwert" Tabelle 9)

Die CHE-Aktivität ist abhängig von der Menge des noch funktionsfähigen Leberparenchyms (48), nach Weber und Wegmann (142) aufgrund der "toxischen Belastung des Gesamtorganismus und der Leber durch das Malignom" meist erniedrigt. Albumin und der PI sind erst in fortgeschrittenen Stadien erniedrigt (26, 89). Rainer und Schnack (109) fanden in 49 % der Fälle pathologische Cholesterinwerte.

Die GOT-Aktivität ist meist wesentlich höher als die der GPT (57, 119, 142), der Quotient GOT/GPT liegt bei 2 (57). Die GLDH ist relativ stärker erhöht als die Transaminasen (57, 119), die Quotienten GPT/GLDH (57, 142) und GOT+GPT/GLDH (119) sind beide kleiner 10.

APH und LAP sind erhöht bei häufig normalem oder nur wenig erhöhtem Bilirubin (57, 109, 119, 142).

Die Aktivitätserhöhung der LDH wird von Haschen (57) mit leicht bis mäßig angegeben, nach E. und F. W. Schmidt (119) liegen die LDH-Aktivitäten meist über 500 mU/ml, der LDH/hBDH-Quotient ist normal bis erhöht (141, 142). BKS und Alpha-Globuline können schon frühzeitig auf das Tumorgeschehen hinweisen (26).

3.1.6.2 Kasuistik

Patient 1, 68 Jahre, männlich

Anamnese: 1967 Hyperthyreose diagnostiziert mit Verdacht auf toxisches Adenom. Seither paroxysmale Tachykardien und Gewichtsverlust mit intermittierenden Gewichtszunahmen. Inappetenz, Müdigkeit, Adynamie, dyspeptische Beschwerden wie Aufstoßen und Völlegefühl. Fieber. Seit VIII/70 Beschwerden verstärkt.

Befund: Größe 184 cm, Gewicht 69 kg. Trockene Haut. Schilddrüse: pflaumengroßer Nodus im Bereich des linken Lappens. Leber: 3 - 4 Querfinger vergrößert, grobhöckerig, kein Druckschmerz, im Epigastrium handgroße, gebuckelte Resistenz, indolent. Milz nicht tastbar. Einzelbefunde: Temperatur bis 39 °C, BKS 25/55, Leukozyten 9900. EKG: für kurze Zeit Vorhofflattern mit mittlerer Kammerfrequenz von 190/min, passagerer Rechtsschenkelblock, eingestreute supra- und ventriculäre Extrasystolen.

Magenbreipassage: von rechts her abgedrängte duodenale C-Schlinge mit erheblicher Reizlage, Hepatomegalie.

Gastroskopie: ulceroöser Defekt an der kleinen Kurvatur mit erheblichem Malignitätsverdacht.

Magenbiopsie: chronische Gastritis mit Ulceration.

Leberscintigramm: zahlreiche kleine Speicherungsdefekte, nur noch vereinzelt kleinere Bezirke mit speicherndem Leberparenchym.

Laparoskopie: Metastasenleber.

Histologischer Befund der Leber: Adenocarcinom (Lebermetastase).

Diagnose: Metastasierendes Adenocarcinom des Colons.

Sektionsbefund:

Colon descendens: Infiltrierend wachsendes schleimbildendes Adenocarcinom.

Leber: Metastasenleber mit im Durchmesser 1 bis 13 cm großen, mäßig derben, zentral nekrotischen gelben Knoten. Mehrfache hämorrhagische Infarzierungen des Leberrestparenchyms. Geringe portale Entzündung. Subakute Stauung, herdförmig mit Stauungsseen und Entperenchymisierung.

Magen: Chronisches penetrierendes und frisches Ulcus.

Schilddrüse: Adenom links (Durchmesser 1,5 cm) am unteren Pol. Struma adenomatosa mikro- und makrofollicularis mit herdförmig gesteigerten Zeichen endokriner Aktivität.

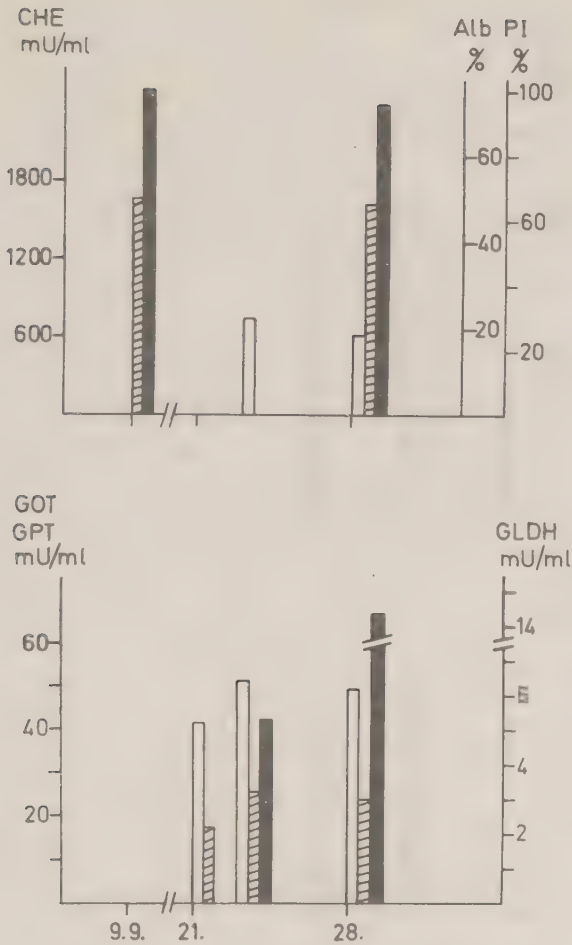


Abb. 13: Verlaufswerte von CHE, Alb., PI, GOT, GPT und GLDH bei Metastasen-leber

Zeichenerklärung: CHE  Alb.  PI 
 GOT  GPT  GLDH 

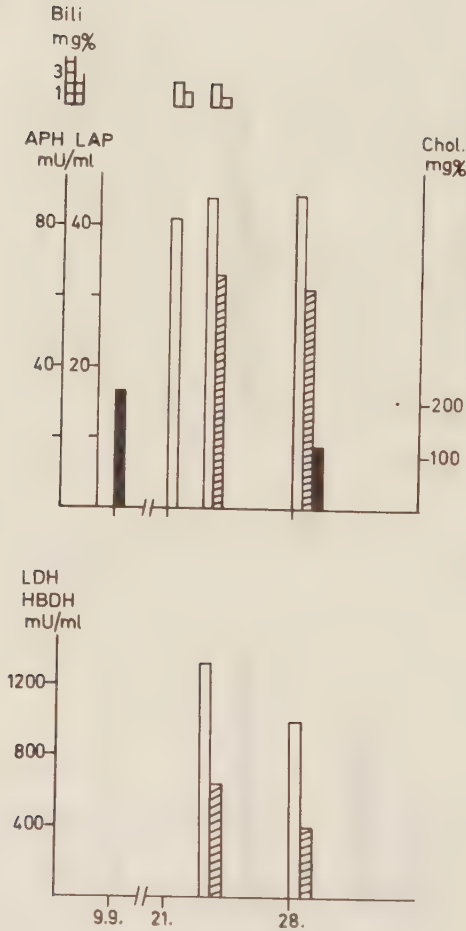


Abb. 14: Verlaufswerte von Bilirubin, APH, LAP, Chol., LDH und HBDH bei Metastasenleber

Zeichenerklärung: APH  LAP  Chol. 
LDH  HBDH 

3.1.6.3 Eigene Befunde und erwartetes Verhalten (siehe Tabelle 9)

Die CHE-Aktivität ist erwartungsgemäß unterschiedlich stark erniedrigt und erstreckt sich bei Patient 1 mit einer Enzymaktivität von 600 mU/ml bis zu niedrig normalen Werten bei Patient 3. Albumin verhält sich analog zu der CHE, während der PI in allen 3 Fällen normal ist. Cholesterin ist zweimal leicht erniedrigt.

Die Transaminasen sind erwartungsgemäß erhöht, die GOT bis maximal 51 mU/ml (Mittelwert nach E. und F. W. Schmidt (119) 65 mU/ml), wobei die GOT die GPT um etwa das Doppelte übersteigt.

Im Vergleich zu den Transaminasen erreicht die GLDH sehr hohe Aktivitäten, bis maximal 14,4 mU/ml. Patient 3 zeigt im Verlauf einen Anstieg der Transaminasen, der GLDH und der LAP von anfangs noch normalen Aktivitäten auf deutlich pathologische Werte, während die APH schon initial erhöht ist. Die Quotienten stimmen bis auf einen Fall mit dem erwarteten Verhalten überein.

Die im Vergleich zu den Transaminasen deutlich erhöhten Obstruktionsenzyme bei nur wenig erhöhtem Bilirubin entsprechen ebenfalls den Erwartungen. Der Quotient APH/LAP ist regelmäßig größer 1.

LDH und HBDH erreichen hohe Enzymaktivitäten (bis maximal 1320 mU/ml) bei teilweise normalem Quotienten, wie es von E. und F. W. Schmidt beschrieben wird.

3.1.6.4 Besprechung der Befunde

Die CHE und die Albuminwerte zeigen die Beeinträchtigung der Leberleistung in Abhängigkeit von der Menge noch funktionsfähigen Leberparenchyms. Der normale PI bestätigt unsere Annahme, daß - normale Resorptionsverhältnisse für fettlösliche Vitamine vorausgesetzt - Erniedrigungen erst bei schweren, das gesamte Leberparenchym betreffenden Schädigungen auftreten. Auch die hier vorliegende, auf einzelne Leberparenchymbereiche begrenzte Cholestase führte zusammen mit der Leberfunktionsstörung nicht zu einem erniedrigten PI.

Transaminasen und GLDH sowie ihre Quotienten geben den Enzymbefund bei nekrotisierender Leberzellschädigung wieder, d. h. GOT größer GPT bei stark erhöhter GLDH. Die GLDH im Tumorgewebe selbst zeigt auch bei primärem Leberzellcarcinom eine wesentlich niedrigere Enzymaktivität als im normalen Lebergewebe (77). Die intrahepatische Cholestase ist erkennbar an APH und LAP bei normalem bis leicht erhöhtem Bilirubin.

Die stark erhöhte LDH mit normalem LDH/HBDH-Quotienten wird durch den Tumor erklärt. Diese Enzymkonstellation bei großer derber Leber muß als Hinweis für Lebermetastasen gewertet werden. Nach Dallüge (32) liegen in der Nachsorge Karzinomkranker bei erhöhten LDH-Aktivitäten in 96 % der Fälle Rezidive und/oder Metastasen vor.

Die Amylaseerhöhung bei Patient 2 und 3 ist auf die Abflußbehinderung aus dem Pankreasgewebe zurückzuführen, die durch die Lage des Primärtumors in unmittelbarer Nachbarschaft (53) bzw. in der Drüse selbst (59) zustande kommt.

BKS und Globuline drücken den nekrotischen und entzündlichen Prozeß sowie die Funktionssteigerung des Retikulo-Endothelialen Systems aus (125).

Tabelle 9

Postuliertes Enzymmuster mit weiteren Laboratoriumsbefunden, Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung und Verhältnis der den Erwartungen entsprechenden Laboratoriumsbefunde zur Anzahl der Fälle bei 3 Patienten mit Metastasenleber.

	„Sollwert“	Patient 1	Patient 2	Patient 3	n = 3
CHE	n - ↓	↓	↓	(↓) - n	3/3
Albumin	n - ↓	↓	↓	(↓)	3/3
PI	n - ↓	n	(n)	n	
Cholesterin		(↓)	(↓) - n	n	
GOT	↑	↑	↑	n - ↑	3/3
GPT	↑	↑	↑	n - ↑	3/3
GOT/GPT	>1 und ~2	>2	1,3 - 2,1	1,5 - 2,4	3/3
GLDH	↑	↑	↑	n - ↑	3/3
GPT/GLDH	<10	<5	<10	(<12,6)	(3)/3
GOT+GPT/GLDH	<10	(<10)	<10	<und >10	2/3
APH	↑	↑	↑	↑	3/3
LAP	↑	↑	↑	n - (↑)	3/3
APH/LAP		>1	>1	>1	
Bilirubin	n - (↓)	(↓)	n	n	3/3
LDH	stark ↑	↑	↑	↑	3/3
HBDH	n - (↑)	↑	↑	↑	3/3
LDH/HBDH	n - ↑	↑	n - (↑)	n	3/3
Amylase		n	↑	(↑)	
BKS	↑	↑	↑	↑	3/3
El'pho: Ges. Eiweiß		↓	n	n	
Glob. α ₁	↑	↑	↑	↑	3/3
α ₂	↑	↑	↑	↑	3/3
β		(↑)	n	n	
γ		n	(↑)	n	

3.1.7 Chronische Cholangitis

3.1.7.1 Postuliertes Enzymmuster und weitere Laboratoriumsbefunde bei chronischer Cholangitis (siehe "Sollwert" Tabelle 10)

Die CHE kann bei sekundärer Leberzellschädigung erniedrigt sein (48). Albumin ist erniedrigt (90), der PI normal bis leicht erniedrigt (83, 90).

Die Transaminasen sind leicht bis deutlich erhöht mit relativ hoher GLDH als Zeichen der nekrotisierenden Leberzellschädigung (142). Der Quotient GPT/GLDH liegt zwischen 7 und 15 (142). APH und LAP weisen im Vergleich zu den Transaminasen ausgeprägte Erhöhungen auf, wobei die APH häufig stärker erhöht ist als die LAP (139, 142). Bilirubin ist relativ wenig erhöht (142).

Die LDH kann normal oder erhöht sein, wobei der Quotient LDH/HBDH in der Regel im Normalbereich liegt (141, 142).

Eine Erhöhung der Amylase findet sich nicht (53).

Die BKS ist deutlich beschleunigt (83), Alpha₂-Globulin (90, 150) und Gamma-Globuline (90) sind leicht vermehrt.

3.1.7.2 Kasuistik

Patient 1, 37 Jahre, weiblich

Anamnese: 1962 kolikartige Oberbauchschmerzen. Seit 1967 rezidivierende Fieberschübe und Schüttelfrost, Druckschmerzhaftigkeit am rechten Rippenbogen. Bei diesen Schüben gelegentlich Gelenkschwellungen und papulöses Exanthem.

26. 9. 70 Cholecystektomie mit transduodenaler Papillotomie (chronische Cholecystitis, reaktive Hepatitis, keine Cholangitis mehr). 25. 7. 70 bis 39 °C Fieber mit Muskelschmerzen. Fettunverträglichkeit.

Befund: Größe 168 cm, 50 kg. Blasse Hautfarbe, Pigmentationen, Fingernägel mit Längsstreifen. Inguinalerythem. Leber: Abstand Lungen-Lebergrenze - unterer Leberrand = 10 cm, derb. Milz nicht tastbar. Einzelbefunde: 38,5 °C Temperatur, BKS 94/127, Leukozyten 20400, Eisen 24 Gamma %, Hämoglobin 10,2 g%, Erythrozyten 3,26 Mill./mm³, PI 100 %. Magenbrei- und Dünndarmpassage: Ulcus an der Bulbusspitze mit wahrscheinlich frischer Komponente; ausgeprägte Reizlage im Bulbus duodeni und Duodenum mit Niveaubulbus, Gießkannenphänomen, Retroperistaltik und Reflux. Histologischer Befund: 14. 8. 70 herdförmige Cholangitis, 3. 9. 70 geringe bis mäßige Cholangiolitis, 25. 9. 70 minimale, herdförmig verschiedene portale Entzündung.

Diagnose: chronische Cholangitis.

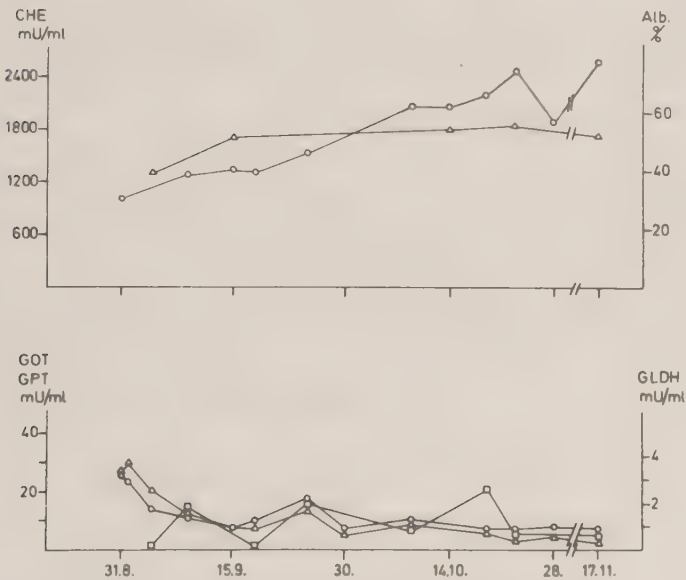


Abb. 15: Verlaufswerte von CHE, Alb., GOT, GPT und GLDH bei chronischer Cholangitis (Zeichenerklärung siehe Abb. 1)

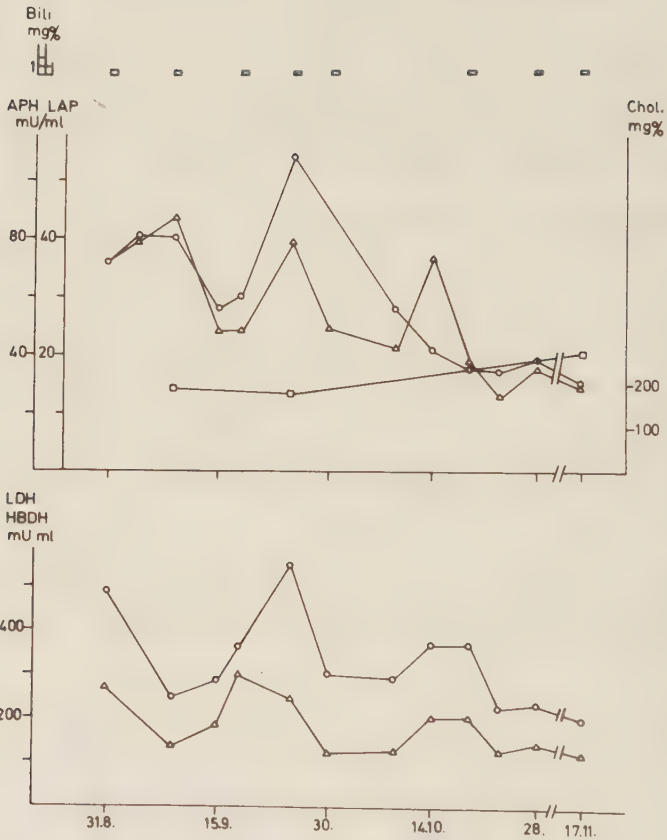


Abb. 16: Verlaufswerte von Bilirubin, APH, LAP, Chol., LDH und HBDH bei chronischer Cholangitis (Zeichenerklärung siehe Abb. 2)

3.1.7.3 Eigene Befunde und erwartetes Verhalten
(siehe Tabelle 10)

CHE und Albumin entsprechen mit niedrig normalen bzw. erniedrigten Befunden den Sollwerten. Der PI ist dagegen in allen Fällen hochnormal. Die pathologisch erniedrigten Leberfunktionswerte zeigen im Verlauf einen deutlichen Anstieg.

Die Transaminasen sind bis maximal 50 mU/ml erhöht, im Vergleich dazu steigt die GLDH stark an (bis 9 mU/ml). Der Quotient GPT/GLDH liegt nur bei Patient 1 im vorgeschriebenen Bereich, in den beiden anderen Fällen ist er kleiner 7.

Eine Erhöhung der APH und der LAP fanden wir nur in 2 Fällen. Die Enzymerhöhungen sind hierbei jedoch ausgeprägt.

LDH und HBDH sind bei Patient 1 deutlich erhöht mit erhöhtem LDH/HBDH-Quotienten, gleichzeitig sind die BKS beschleunigt und die Alpha-Globuline vermehrt. Für Patient 2 wurden LDH und HBDH nicht bestimmt, hier sind neben BKS-Beschleunigung die Gamma-Globuline bis 37 % vermehrt.

Patient 3 zeigt eine normale LDH-Aktivität, normale BKS und Elektrophorese.

3.1.7.4 Besprechung der Befunde

Bei Gallenwegserkrankungen ist das Leberparenchym zunächst nicht betroffen. Erst bei chronisch rezidivierenden Formen und sekundärer Leberzellschädigung ist mit einem Abfall der Leberfunktionswerte zu rechnen. Unsere Befunde verdeutlichen den chronischen Verlauf.

Transaminasen und GLDH weisen auf den nekrotisierenden Typ der Leberzellschädigung hin. Anhand des Quotienten GPT/GLDH konnten wir keine Unterscheidung zwischen Cholangitis und Gallensteinkolik (GPT/GLDH kleiner 7) treffen, wie Weber und Wegmann dies beschreiben (142). Beide Gruppen überschneiden sich.

Die normalen Befunde der APH und LAP für Patient 2 bei charakteristisch erhöhten Enzymaktivitäten für Patient 1 und 3 zeigen, daß bei der chronischen Cholangitis die Exkretionsleistung der Leber nicht notwendig faßbar vermindert sein muß.

LDH und HBDH, BKS und Alpha-Globuline geben die entzündliche Aktivität der chronischen Cholangitis bei Patient 1 wieder im Gegensatz zur fehlenden entzündlichen Komponente bei Patient 3.

Tabelle 10

Postuliertes Enzymmuster mit weiteren Laboratoriumsbefunden, Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung und Verhältnis der den Erwartungen entsprechenden Laboratoriumsbefunde zur Anzahl der Fälle bei 3 Patienten mit chronischer Cholangitis.

	„Sollwert“	Patient 1	Patient 2	Patient 3	n = 3
CHE	n - ↓	↓ - n	n	n	3/3
Albumin	↓	↓	↓	n	2/3
PI	n - (↓)	n	n	n	3/3
Cholesterin		n	n	n	
GOT	(↑) - ↑	(↑) - n	↑	↑	3/3
GPT	(↑) - ↑	(↑) - n	↑	↑	3/3
GOT/GPT		0,7 - 1,6	>1	>1	
GLDH	↑	n - (↑)	↑	↑	3/3
GPT/GLDH	7 - 15	7 - 15	~5	~5	1/3
GOT+GPT/GLDH		<16	~12	~10	
APH	↑	↑	n	↑	2/3
LAP	↑	↑	n	↑	2/3
APH/LAP	häufig >1	> und >1		>1	
Bilirubin	(↑) - n	n	n	↑	3/3
LDH	n - (↑) - ↑	↑	—	n	2/2
HBDH	n - (↑) - ↑	↑	—	n	2/2
LDH/HBDH	n oder ↑	↑	—	n	2/2
Amylase	n	n	n	n	3/3
BKS	↑	↑	↑	n	2/3
El'pho: Ges. Eiweiß	(n)	n	(↑)	n	3/3
Glob. α_1		↑	n	n	
α_2	(↑)	↑	n	n	
β		n	n	n	
γ	(↑)	n	↑	n	

3.1.8 Akute Gallensteinkolik mit extrahepatischem Steinverschluß bei Cholangitis (und Cholecystitis)

3.1.8.1 Postuliertes Enzymmuster und weitere Laboratoriumsbefunde (siehe "Sollwert" Tabelle 11)

3.1.8.1.1 Akute Gallensteinkolik

Die Leberfunktionswerte bei akuter Gallensteinkolik sind nicht verändert (119, 142). Bei anhaltendem vollständigem Verschlussikterus sinkt der PI infolge Mangels fettlöslicher Vitamine ab.

Die Transaminasen sind deutlich erhöht (57, 119, 142), im akuten Stadium kurzfristig evtl. bis 300 mU/ml (119). Der De Ritis Quotient ist kleiner 1 (119). Im Vergleich zu den Transaminasen ist die GLDH sehr hoch (119, 142). Der Quotient GPT/GLDH liegt nach Haschen (57) bei 6, nach Weber und Wegmann (142) ist er kleiner 10, häufig 3 oder 2. Der Quotient GOT+GPT/GLDH bewegt sich zwischen 5 und 15 (119).

Die Angaben über den Zeitpunkt des Anstiegs der APH und der LAP divergieren: nach Haschen (57) und E. und F. W. Schmidt (119) erfolgt der Anstieg gegenüber den Transaminasen verzögert, nach Weber und Wegmann (142) sofort nach der Kolik.

Bilirubin steigt nur wenig an (83, 142).

LDH und LDH/HBDH-Quotient sind deutlich bis stark erhöht, der Quotient oft größer 2 (142).

Häufig ist die Amylase miterhöht (122, 142).

Die Eiweißfraktionen sind nicht verändert (90).

3.1.8.1.2 Extrahepatischer Steinverschluß (142)

Die JkE liegt im Normalbereich.

Die Transaminasen sind je nach Dauer des Verschlusses leicht bis deutlich erhöht, der Quotient GPT/GLDH häufig kleiner 10.

APH und LAP sind verhältnismäßig stark erhöht, die APH häufig ausgeprägter als die LAP. Der Bilirubinanstieg erfolgt parallel zum Anstieg der Gallenwegsenzyme.

Bei vorliegenden oder hinzutretenden Gallenwegsentzündungen ist auch die LDH erhöht. Erhöhter LDH/HBDH-Quotient und hohe GLDH sprechen für Leberzellnekrosen.

3.1.8.1.3 Cholangitis siehe 3.1.7.1

3.1.8.1.4 Cholecystitis

Die CHE ist normal, kann jedoch bei über Jahre rezidivierenden Gallenwegsentzündungen erniedrigt sein, der PI ist normal (90).

Die Transaminasen sind bei isolierter Cholecystitis normal und steigen bei Leberparenchymbeteiligung leicht an (26, 142). Seltener ist eine deutliche Erhöhung der Transaminasen und der GLDH (142).

Die APH ist im Vergleich zur LAP leicht bis deutlich erhöht (142). Bilirubin kann leicht erhöht sein (26, 83).

Die LDH zeigt bei normalem LDH/HBDH-Quotienten teilweise erhöhte Aktivitäten (142).

In einigen Fällen finden sich erhöhte Amylasenwerte (53). Die BKS ist beschleunigt (26, 83), Alpha-Globuline sind leicht vermehrt bei sonst normalen Eiweißbefunden (90).

3.1.8.2 Kasuistik

Patient 1, 45 Jahre, weiblich

Anamnese: Anfang August 70 krampfartige, ziehende Oberbauchschmerzen, die bandförmig in den Rücken ausstrahlen. Seit 11. 8. 70 Inappetenz, Müdigkeit, Adynamie, bierbrauner Urin, lehmfarbener Stuhl. Nagelbrüchigkeit, Rhagaden, Neigung zu Obstipation.

Befund: Größe 149 cm, Gewicht 64 kg. Blasse Hautfarbe, Ikterus, hämorrhagische Diathese, Xanthelasma, Mundwinkelrhagaden.

Leber: Abstand Lungen-Lebergrenze - unterer Leberrand = 10 cm, derb, Gallenblasenbereich druckschmerzhaft. Milz nicht tastbar. Einzelbefunde: subfebrile Temperaturen, BKS 15/50, Leukozyten 15500, PI 89 %, Cholesterin 288 mg%, Eisen 58 Gamma %, Urinstatus: Eiweiß +, Zucker +, Erythrozyten, Urate, Uratzylinder.

Magenbreipassage: Nische an der Bulbusspitze mit fri-scher Komponente, Reizlage im Duodenum. Infusions-Cholecysto-Cholangiogramm: erweiterter Ductus choledochus ohne sicheren Nachweis eines Gallensteins. Verzögerte Darstellung einer druckschmerzhaften adhären-ten Gallenblase mit pericholecystischen Veränderungen. Verdacht auf Gallenblasenkonkrement.

Histologischer Befund: gering aktive chronische Cholan-gitis, ausgeprägte Cholestase, ausgeprägte Leberzell-verfettung. Operationsbefund (7. 9. 70): mäßig entzünd-lich veränderte, in der Mitte abgewinkelte Gallenblase mit mehreren hirsekorngroßen Gallensteinen im Infundi-bulum. Bei intraoperativer Cholangiographie Choledochus auf ca. 1 cm gestaut; keine Papillenstenose. Gute Anfärbbbarkeit der intrahepatischen Gallenwege.

Diagnose: Cholelithiasis mit Cholecystitis und Cholan-gitis. Verschlusßikterus und Pankreatitis.
Diabetes mellitus.

Patient 2, Diagnose: Cholelithiasis und geringgradige chronische Cholangitis.
Chemischer Diabetes mellitus.

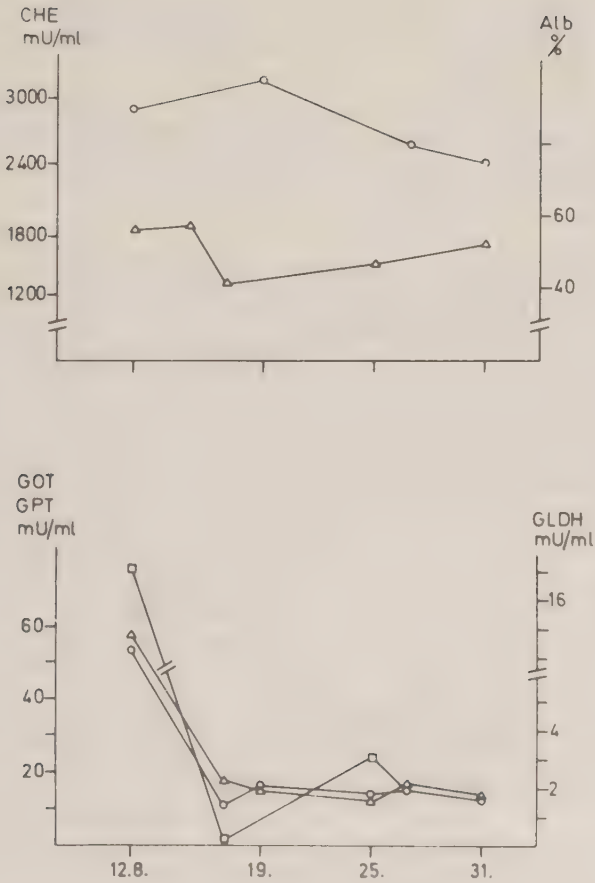


Abb. 17: Verlaufswerte von CHE, Alb., GOT, GPT und GLDH bei Cholelithiasis mit Cholecystitis und Cholangitis, Verschlußikterus und Pankreatitis (Zeichenerklärung siehe Abb. 1)

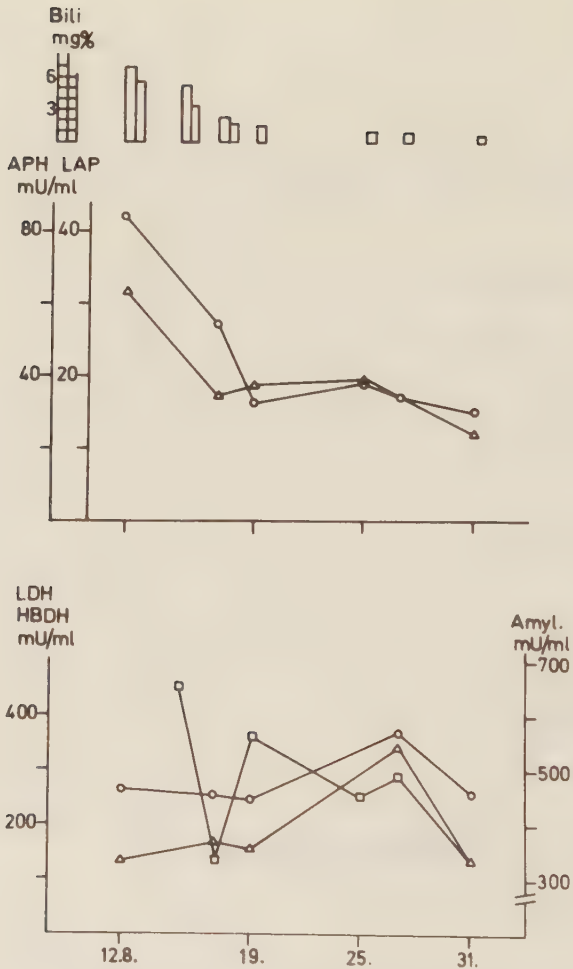


Abb. 18: Verlaufswerte von Bilirubin, APH, LAP, LDH, HBDH und Amylase bei Cholelithiasis mit Cholecystitis und Cholangitis, Verschlaußikterus und Pankreatitis (Zeichenerklärung siehe Abb. 2, Amylase $\square-\square$)

3.1.8.3 Eigene Befunde und erwartetes Verhalten (siehe Tabelle 11)

Patient 1:

Die Leberfunktionswerte stimmen mit den Sollwerten aller zum Krankheitsbild beitragenden Komponenten überein.

Der Verlauf der Transaminasen und der GLDH mit initial hohen Werten (GOT 54 mU/ml, GPT 58 mU/ml, GLDH 17 mU/ml), steilem Abfall und dann konstant gering erhöhten Werten paßt zunächst in das Bild der akuten Gallensteinkolik, im weiteren Verlauf zu den übrigen Krankheitskomponenten. Die Befunde für den Quotienten GPT/GLDH lassen sich sowohl bei der akuten Gallensteinkolik als auch beim extrahepatischen Steinverschluß einordnen. Im Verlauf steigt der Quotient deutlich an und liegt dann im Bereich der Cholangitis. Der nur für die akute Gallensteinkolik angegebene Quotient GOT+GPT/GLDH stimmt mit unseren Befunden überein.

Der Verlauf der APH und der LAP geht parallel zu dem der Transaminasen. Die APH fanden wir 5, die LAP 7 Tage nach dem Aktivitätsgipfel wieder normal. Bilirubin verhält sich gleichsinnig.

Die eher konstant und mit den übrigen Enzymwerten nicht gleich verlaufende Erhöhung der LDH und HBDH stimmt mit den Erwartungen bei Cholangitis und Cholecystitis überein. Bemerkenswert ist der späte Gipfel 15 Tage nach der ersten Bestimmung mit erniedrigtem LDH/HBDH-Quotienten.

Die Amylaseerhöhung ist sowohl mit der Cholelithiasis als auch mit der Cholecystitis zu vereinbaren.

Patient 2:

Im Unterschied zu Patient 1 mit akuter Oberbauchsymptomatik wurde Patient 2 nicht mit akutem Oberbauch in die Klinik eingeliefert. Die Anfangswerte zeigten normale Transaminasen bei erhöhter APH (63 mU/ml).

Die CHE lag während der ganzen Verlaufsbeobachtung im unteren Normalbereich, Albumin war deutlich erniedrigt.

Der Enzymanstieg fiel zeitlich mit einer Gallensteinkolik zusammen. Die Transaminasen waren dabei auf knapp 25 mU/ml erhöht, die GLDH auf 4,2 mU/ml, die APH erreichte 184 mU/ml und die LAP 62 mU/ml. Lediglich die Obstruktionsenzyme blieben auch nach dem akuten Stadium weiterhin stark erhöht. Die LDH bewegte sich um den oberen Grenzwert, während die Amylase auf das Doppelte der Norm anstieg.

3.1.8.4 Besprechung der Befunde

Die Leberfunktionswerte reflektieren die chronische Gallenwegserkrankung mit Übergreifen auf das Leberparenchym.

Hinweise auf Leberzellnekrosen durch den Druckanstieg in den intrahepatischen Gallenwegen sind erkennbar an der Konstellation GOT : GPT : GLDH. Das Enzymmuster der Cholangitis bzw. Cholecystitis ist im akuten Stadium überdeckt.

Der Anstieg des Quotienten GPT/GLDH ist einerseits auf die akute Form der Schädigung mit nachfolgend raschem Rückgang der Nekroserate zurückzuführen, ander-

rerseits ist die Elimination der GLDH gegenüber der GPT doppelt so schnell, so daß sich der Quotient zeitabhängig in Richtung höherer Werte verändert. Nach Donath (34) sind bereits am 9. - 12. Tag nach akutem Verschlußikterus bei einem Drittel der Patienten die Verhältniszahlen größer 10. Ähnlich verhält sich der Quotient $GOT + GPT / GLDH$ für die Differentialdiagnose des Ikterus. Der Verlauf des Quotienten erlaubt somit eine Unterscheidung zwischen hepatozellulärem Ikterus und Gallengangsverschluß, zu dessen Differenzierung auch eine kombinierte Bestimmung der GOT und APH angegeben wird (71).

Die Erhöhung der APH und LAP wäre sowohl auf die chronische Komponente als auch auf den akuten Steinverschluß zurückzuführen. Das gleiche trifft für die LDH und HBDH zu. Bei dem verspäteten und mit den übrigen Enzymwerten nicht korrelierenden Gipfel der LDH und HBDH bei Patient 1 muß an eine künstliche Hämolyse infolge unsachgemäßer Blutentnahme bzw. Behandlung des Vollblutes gedacht werden, die nach Weber (140) als eine der häufigsten Ursachen für Erhöhungen der LDH und HBDH in Frage kommt.

Die Mitbeteiligung der Bauchspeicheldrüse ist erkennbar am Verhalten der Amylase. Nach Schröder et al. (122) ist bei Cholelithiasis in 71 % der Fälle mit einer Erhöhung der Amylase zu rechnen.

Tabelle 11

Postuliertes Enzymmuster mit weiteren Laboratoriumsbefunden und Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung bei 2 Patienten mit akuter Gallensteinkolik mit extrahepatischem Steinverschluß bei Cholangitis (und Cholecystitis).

	akute Gallenstein- kolik	extrahepat. Stein- verschluß	Cholan- gitis	Chole- cystitis	Patient 1	Patient 2
CHE	n	n	n - ↓	n - ↓	n	(n)
Albumin	n		↓	n - (↓)	(↓)	↓
PI	n		n - (↓)	n	n	n
Cholesterin					(↑)	n
GOT	deutlich und sofort ↑	(↑) - ↑	(↑) - ↑	n - (↑)	↑ - (↑)	n - (↑) - n
GPT		(↑) - ↑	(↑) - ↑	n - (↑)	↑ - (↑)	n - (↑) - n
GOT/GPT	<1				meist <1	0,9 und 1,4
GLDH	↑	↑	↑	n - (↑)	↑ - (↑)	↑ - n
GPT/GLDH	~6	<10	7 - 15		3,5 - 8,5	6
GOT+GPT/GLDH	5 - 15				6 - 17	11,3
APH	verzögerter Anstieg	↑	↑	n - ↑	↑↑ - ↑	↑ - ↑↑ - ↑
LAP		↑	↑	n - (↑)	↑↑ - ↑	↑
APH/LAP		häufig >1	häufig >1	>1	>1	>1
Bilirubin	(↑)	↑	(↑) - n	n - (↑)	↑	n - (↑)
LDH	↑	n oder ↑	n - (↑) - ↑	n - ↑	↑	(↑) - n
HBDH	n - (↑)	n oder ↑	n - (↑) - ↑	n - (↑)	↑	n
LDH/HBDH	↑		n - ↑	n - (↑)	(↑)	(↑)
Amylase	n - ↑		n	n - ↑	↑	↑
BKS			↑	↑	↑	↑
Ei'pho: Ges. Eiweiß	n		(n)	n	n	n
Glob. α ₁	n			n	n	n
α ₂	n		(↑)	(↑)	n	(↑)
β	n			n	(↑)	n
γ	n		(↑)	n	n	↑

3.1.9 Chronischer Verschlußikterus bei Tumor

Es wurden 2 Patienten untersucht. Der Verschluß kam bei Patient 1 durch ein primäres Pankreaskopf-Carcinom, bei Patient 2 durch Metastasen eines Adenocarcinoms im Ligamentum hepatoduodenale zustande.

3.1.9.1 Postuliertes Enzymmuster und weitere Laboratoriumsbefunde bei chronischem Verschlußikterus bei Tumor (siehe "Sollwert" Tabelle 12)

Die Befunde bei chronischem Verschlußikterus können je nach Ursache und Zeitdauer der Stase normal oder pathologisch ausfallen, die Obstruktionswerte ausgenommen.

Die JHE ist normal oder erniedrigt. Erniedrigte Aktivitäten geben einen Hinweis auf die Malignität des Prozesses und/oder sekundäre Leberbeteiligung (57, 142). Die Albuminwerte sinken erst bei sekundärer Leberschädigung ab (90). Der PI ist deutlich erniedrigt (83), das Cholesterin erhöht (83, 89, 144).

Die Transaminasen sind bei langer Ikterusdauer normal bis leicht erhöht und steigen mit zunehmender Leberzellschädigung an (83, 119). Der Quotient GOT + GPT/GLDH liegt bei malignem wie auch bei benignem Verschluß zwischen 5 und 15 (119). Die Erhöhung der Obstruktionsenzyme APH und LAP mit Überwiegen der APH verläuft parallel zum Anstieg des Bilirubins (59, 83, 142).

LDH und HBDH sind als Hinweis auf das maligne Geschehen in den meisten Fällen erhöht (142, 152), der Quotient

LDH/HBDH ist dabei normal (141).

Amylase und Lipase können sowohl bei tiefem Gangverschuß als auch bei Pankreas-Carcinom erhöhte Aktivitäten aufweisen, wobei die Lipase gegenüber der Amylase als empfindlicher gilt (53, 57, 59, 119, 142).

BKS, Alpha- und Beta-Globuline sind als uncharakteristische Tumorzeichen erhöht (55, 83).

3.1.9.2 Kasuistik

Patient 1, 46 Jahre, männlich

Anamnese: seit 1960 Schmerzen im Oberbauch. Seit November 69 Müdigkeit und Adynamie. Seit Ostern 70 Druckgefühl im Bereich des rechten Rippenbogens. Inappetenz, Gewichtsabnahme (10 kg/3 Mon.), Aufstoßen, Meteorismus, Obstipation, bierbrauner Urin, scholischer Stuhl, Ikterus. Seit Juni 70 Pruritus. Mundwinkelrhagaden.

Befund: Größe 168 cm, Gewicht 49 kg. Ikterus, Teleangiektasien, Mundwinkelrhagaden, Uhrglasnägel.
Leber: Abstand Lungen-Lebergrenze - unterer Leberrand = 14 cm, konsistenzvermehrt, druckschmerzhaft. Milz nicht tastbar. Einzelbefunde: BKS 35/78, Bilirubin gesamt 15,8 mg%, direkt 8,3 mg%. Magenbreipassage: deutliche Abdrängung von Magen und Duodenum nach dorso-medial. Operationsbefund: mandarinengroßes Pankreaskopf-Carcinom. Erheblich gestaute und vergrößerte Leber; Ductus choledochus auf Daumendicke erweitert.
Pankreasbiopsie: exokrine Pankressanteile ohne wesentliche pathologische Veränderungen, daneben Bereiche aus fibro-adipösem Stroma mit mehreren atypischen Drüzenschläuchen, z. T. auch kleinen soliden Epithelanteilen. Kein Ursprung des Carcinoms im Pankreas erkennbar, vom Typ her könnte es sich jedoch um ein primäres Pankreas-Carcinom handeln, Diagnose: peripankreatisches Gewebe mit Adenocarcinom.

Diagnose: Verschlußikterus bei Pankreaskopf-Carcinom.

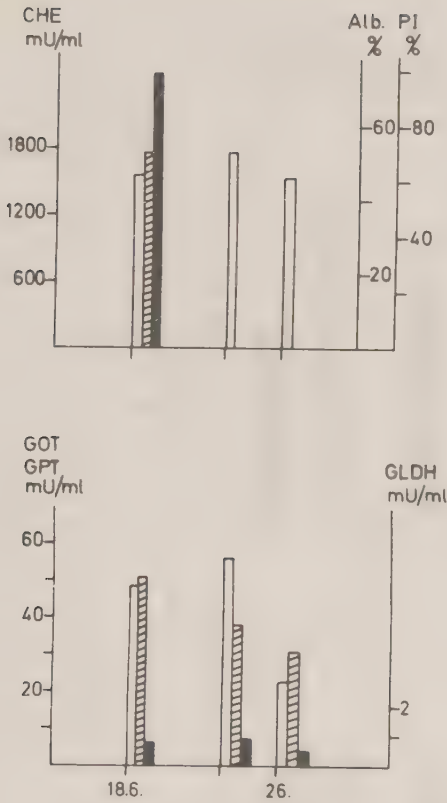


Abb. 19: Verlaufswerte von CHE, Alb., PI, GOT, GPT und GLDH bei Verschlussikterus infolge Pankreaskopf-Carcinom (Zeichenerklärung siehe Abb. 13)

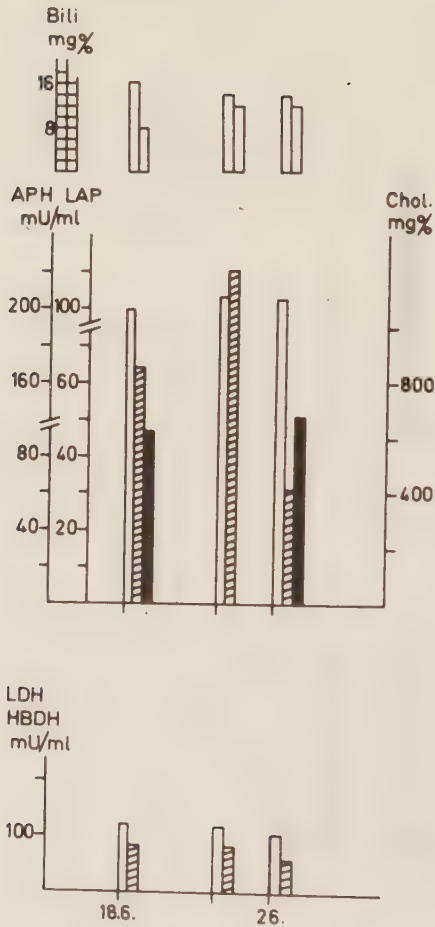


Abb. 20: Verlaufswerte von Bilirubin, APH, LAP, Chol., LDH und HBDH bei Verschlusßikterus infolge Pankreaskopf-Carcinom (Zeichenerklärung siehe Abb. 14)

3.1.2.3 Eigene Befunde und erwartetes Verhalten
(siehe Tabelle 12)

ChE und Albumin sind in beiden Fällen erniedrigt, die ChE bei Patient 1 bis auf 1530 mU/ml. Der PI ist entgegen den Erwartungen noch hochnormal, während Cholesterin mit Werten über 600 mg% mit den Literaturangaben übereinstimmt.

Die Transaminasen zeigen leichte bis deutliche Erhöhungen (bei Patient 1 bis 56 mU/ml, bei Patient 2 bis 29 mU/ml) mit abfallenden Enzymaktivitäten für Patient 1. Die GLDH ist dagegen normal. Unsere Befunde für den Quotienten GOT+GPT/GLDH bei malignem Verschuß sind uncharakteristisch, während wir für den benignen Verschuß die Angaben von E. und F. W. Schmidt (119) bei gleichem Verhalten der Quotienten bestätigen konnten. Auch das Verhalten des Quotienten GPT/GLDH ist uncharakteristisch im Gegensatz zum akuten Verschuß (GPT/GLDH kleiner 10).

Erwartungsgemäß sind APH, LAP und Bilirubin bei beiden Patienten sehr stark erhöht. Bemerkenswert bei Patient 1 ist die parallel zum Verlauf der Transaminasen abfallende LAP bei konstant erhöhter APH und Bilirubin.

LDH und HBDH sind, obwohl Malignome vorliegen, nicht erhöht.

BKS, Alpha₂- und Beta-Globuline sowie Amylase und Lipase (= 825 IE für Patient 2) entsprechen den Erwartungen bei Malignom bzw. Verschußikterus.

3.1.9.4 Besprechung der Befunde

Die Leberfunktionswerte der hier untersuchten 2 Patienten zeigen die länger andauernde Stase mit Leberzellschädigung.

Die Transaminasen sind als Folge der direkten Leberzellschädigung erhöht. Die normale GLDH im Unterschied zum akuten Verschlußikterus läßt vermuten, daß hier die Störungen der Leberzellpermeabilität überwiegen. Die Quotienten unterstreichen diese Annahme.

Charakteristisch sind die Erhöhungen der APH, LAP, des Bilirubins und Cholesterins. Die Normalisierung der LAP bei Patient 1 zusammen mit den Transaminasen weist mehr auf die Herkunft der LAP aus den Leberzellen hin, weniger aus den Gallenwegsepithelien. Die normalen LDH-Werte sind wahrscheinlich damit zu erklären, daß bei kachektischen Patienten - in beiden Fällen handelte es sich um solche - und bei stark geschädigtem Organismus schließlich auch das Tumorstadium abnehmen kann, was zu einer Normalisierung der LDH führt (142).

Die erhöhte Lipase bei mehrfach bestimmter normaler Amylase verweist auf einen Rückstau im Pankreassystem, läßt jedoch auch den Sitz des Primärtumors im Pankreas bzw. Metastasen offen (59).

BKS-Beschleunigung und Alpha- und Beta-Globulin-Vermehrung geben Hinweise auf das maligne Geschehen.

Zusammenfassend überlagern sich in beiden Fällen die Befunde des chronischen Verschlußikterus und der Malignität, wobei im Enzyymbild der Verschlußikterus dominiert.

Tabelle 12

Postuliertes Enzymmuster mit weiteren Laboratoriumsbefunden, Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung und Verhältnis der den Erwartungen entsprechenden Laboratoriumsbefunde zur Anzahl der Fälle bei 2 Patienten mit chronischem Verschlußikterus infolge Tumor.

	„Sollwert“	Patient 1	Patient 2	n = 2	
CHE	n - ↓	↓	(↓)	2/2	
Albumin	n - ↓	↓	↓	2/2	
PI	↓	n	n	0/2	
Cholesterin	↑	↑	↑	2/2	
GOT	Anstieg mit zunehmender	↑	↑	2/2	
GPT	Leberzell - schädigung	↑	↑	2/2	
GOT/GPT		> 1 und < 1	≥ 1		
GLDH		n	n		
GPT/GLDH		40	15 - 22		
GOT+GPT/GLDH	5 - 15	> 100	29 - 52	0/2	
APH	↑	↑	↑	2/2	
LAP	↑	↑	↑	2/2	
APH/LAP	> 1	> 1	> 1	2/2	
Bilirubin	↑	↑	↑	2/2	
LDH	meist ↑	n	n	0/2	
HBDH	meist ↑	n	n	0/2	
LDH/HBDH	n	n	n		
Amylase	n - ↑	n	n	2/2	
BKS	meist ↑	↑	↑	2/2	
El'pho: Ges. Eiweiß		n	(↑)		
Glob. α ₁		↑	n		
α ₂	↑	↑	↑	2/2	
β	↑	(↑)	(↑)	2/2	
γ		n	(n)		
Lipase	n - ↑		↑		

3.1.10 Sonderfälle

Im Folgenden werden die Befunde von 2 Patienten vorgestellt, zu deren Erkrankungen kein krankheitsspezifisches Enzymmuster vorliegt, bei denen jedoch einzelne Enzymwerte symptomatisch verändert sind.

Patient 1: Echinokokkus multilocularis, Zustand nach Anlegen zweier Anastomosen zwischen Echinokokkuszysten und Jejunum. Cholestatischer Ikterus. Leberhistologie: Echinokokkus multilocularis mit stark entzündlicher Reaktion und Verschwielung.

Patient 2: Osteomyelosklerose mit extramedullärer Blutbildung. Thrombozytose mit Zirkulationsstörungen der Akren. (sekundäre) Gicht. Leberhistologie: Extramedulläre Blutbildung, mäßige Siderose und Gerüstsklerose, kein zirrhotischer Umbau. Knochenmarkbefund: Osteomyelosklerose mit gewisser Tendenz zur myeloblastischen Entartung.

3.1.10.1 Befunde (siehe Tabelle 13) und Besprechung

Patient 1:

Patient 1 zeigt in mehrfacher Hinsicht auffällige Enzymbefunde: Die Leberfunktionswerte sind konstant erniedrigt (CHE bis 900 mU/ml, Albumin bis 35 % und PI 48 %). Cholesterin liegt im oberen Normbereich.

Die Transaminasen und die GLDH sind wenig bis deutlich erhöht (GOT bis 39, GPT bis 37 und die GLDH bis 3,7 mU/ml).

Am auffälligsten verhalten sich die Obstruktionsenzyme, die APH ist zu Beginn bis auf 550 mU/ml erhöht, fällt während des Klinikaufenthaltes auf 250 mU/ml ab und ist bei einer Kontrolle 2 Monate nach der Entlassung wieder auf 475 mU/ml angestiegen. Demgegenüber ist die LAP nur wenig und gleichbleibend erhöht (maximal 52 mU/ml). Auch Bilirubin erreicht mit 9,6 mg% nur verhältnismäßig niedrige Werte. LDH und HBDH zeigen Aktivitäten bis knapp 300 bzw. 200 mU/ml.

Die Leberfunktionswerte veranschaulichen die schwere Funktionsbeeinträchtigung durch Untergang von Leberparenchym, entzündlicher Reaktion und intrahepatischer Cholestase. Die entzündliche und nekrotisierende Komponente kommt in den Transaminasen und der GLDH zum Ausdruck. Der Quotient GPT/GLDH fällt sowohl in den Bereich der Leberzirrhose (= kleiner 10) als auch in den der Gallenwegserkrankungen (extrahepatischer Steinverschluß = 10, Cholangitis = 7 - 15), während sich der GOT+GPT/GLDH-Quotient am ehesten im Bereich der biliären Zirrhose (= 10 - 20 (119)) einordnen läßt.

Die APH ist als Folge der intrahepatischen Cholestase erhöht, während die LAP mehr die entzündliche Reaktion des Leberparenchyms reflektiert. Nach Weber (139) können APH und LAP während der aktiven Phase extrem stark ansteigen. Entsprechend treten 3/4 aller Echinokokkenfälle als Verschlußikterus in Erscheinung (143), daneben gibt es Verläufe, die einer Cholecystitis und Cholangitis gleichen oder blutchemisch unauffällig sind (67). Isoliert stellt sich die entzündliche Komponente in den Befunden für LDH, HBDH, BKS und Elektrophorese dar.

Patient 2:

Unter den Enzymwerten fallen lediglich die erhöhte APH (79 mU/ml) und die stark erhöhte LDH (bis 1150 mU/ml) und HBDH (bis 730 mU/ml) auf. Daneben ist die GOT grenzwertig (bis 14 mU/ml). Der anfangs pathologische PI steigt unter Vitamin-K-Gabe innerhalb von einer Woche deutlich an.

Die Erhöhung der LDH und HBDH bei leicht erniedrigtem Quotienten kann durch verschiedene Faktoren bedingt sein: Hämolyse infolge Hypersplenismus (55) sowie immunhämolytische Anämie als Folge der häufigen Blutübertragungen (55) würden in Abhängigkeit von der Hämolysegröße zu einer LDH- und HBDH-Erhöhung führen (36). Die Hämolyse als Ursache der LDH-Erhöhung wird bekräftigt durch die grenzwertige GOT. Die GOT ist bei Hämolysen gegenüber der GPT häufig leicht erhöht (142). Weiterhin könnte die im Knochenmark vorhandene Tendenz zur myeloblastischen Entartung (28 % Myeloblasten im peripheren Blutausstrich) ähnlich der akuten Leukose bereits zu Aktivitätserhöhungen führen. Das Enzymmuster der Myeloblasten ist vorwiegend anodisch (57) = LDH 1+2. Schließlich käme als Ursache die Thrombozytose mit Zirkulationsstörung in Betracht. Kluge und Haug (69) fanden im Serum eine von der Thrombozytenzahl abhängige LDH-Aktivität und führten die hohe Streubreite des Normalbereichs der LDH im Serum gesunder Erwachsener auch auf einen Enzymaustritt aus den Thrombozyten zurück.

Die normalen Leberfunktionswerte, Transaminasen und GLDH schließen eine aktive Leberzellschädigung aus.

Interessant ist die erhöhte APH bei normaler LAP und normalem Bilirubin. Bei Osteomyelosklerose finden sich

osteoblastische Veränderungen, die im fortgeschrittenen Stadium zu einer Vermehrung der APH führen (147). Gleichzeitig wird durch die normale SPH eine gesteigerte osteoklastische Aktivität ausgeschlossen.

Weber und Wegmann (142) bezeichnen diese Enzymkonstellation bei Osteomyelosklerose als Ergebnis der "aktiven Osteopathie und des Malignoms".

Tabelle 13

Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung bei Echinokokkus multilocularis (Patient 1) und bei Osteomyelosklerose mit extramedullärer Blutbildung, Thrombozytose mit Zirkulationsstörungen der Akren und (sekundärer) Gicht (Patient 2).

	Patient 1	Patient 2
CHE	↓	n
Albumin	↓	n
PI	↓	(↓)
Cholesterin	(↑)	n
GOT	↑	(n)
GPT	↑	n
GOT/GPT	>1	
GLDH	↑	n
GPT/GLDH	~10	
GOT+GPT/GLDH	~20	
APH	↑↑	↑
LAP	↑	n
APH/LAP	1	1
Bilirubin	↑	n
LDH	↑	↑↑
HBDH	↑	↑↑
LDH/HBDH	n	(↑)
Amylase	n	n
BKS	↑	↑
El'pho: Ges. Eiweiß	↑	n
Glob. α_1	n	n
α_2	↑	n
β	n	n
γ	↑	n
SPH	n	n

3.2 ENZYMVERLAUFSBEOBACHTUNGEN NACH HERZINFARKT *

3.2.1 Einleitung

Die Enzymaktivitätsveränderungen bei Patienten mit Herzinfarkt sollen auf ihre Übereinstimmung mit den Literaturangaben untersucht werden. Unser Interesse galt hierbei vor allem der aktivierten CPK und der HBDH. Zur Organdiagnose "Herzmuskulatur" dienen die Quotienten CPK/GOT und LDH/HBDH. Das Vorliegen einer Leberstauung im Sinne der hämodynamischen Dekompensation sollte die Bestimmung der vorwiegend in der Leber lokalisierten Enzyme GPT und GLDH sowie der Quotient GOT/GPT ergeben. Zur Erkennung der Beeinträchtigung der Leberfunktion wurde weiterhin die CHE bestimmt.

Bei der Diagnose des Herzinfarktes wurden 1. Anamnese und klinische Symptomatik, 2. elektrokardiographischer Befund und 3. Ergebnisse der Laboratoriums-Untersuchungen berücksichtigt. Die Diagnose wurde gestellt, wenn 2 der aufgeführten diagnostischen "Komplexe" für das Vorliegen eines frischen Herzinfarktes sprachen.

Die Ergebnisse der Enzymaktivitätsbestimmungen sowie die Literaturangaben zu den Enzymaktivitätsveränderungen bei Herzinfarkt werden tabellarisch erfaßt, 3 Kasuistiken mit Verlaufskurven werden vorangestellt.

*) Für die Unterstützung sind wir Herrn Dr. med.
T. Gallitz, Intensivpflegestation der I. Med. Klinik
der Universität München, Leitung: Prof. Dr. H. Jahr-
märker, zu besonderem Dank verpflichtet.

3.2.2 Verhalten der Serumenzyme bei Herzinfarkt

Der Anstieg der Serumenzymaktivitäten bei Herzinfarkt beruht auf der durch die Nekrose herbeigeführten Freisetzung der Enzyme aus der Herzmuskelzelle. Da der Herzmuskel kein organspezifisches Indikatorenzym besitzt, kann nur ein Enzymverteilungsmuster im Serum die Organzuordnung ermöglichen. Von den im Rahmen dieser Arbeit bestimmten Enzymen kommen nur die CPK, die schnell wandernden Fraktionen der LDH (HBDH) und die GOT in größeren Aktivitäten im Herzmuskel vor. Das Verhalten dieser Enzyme im Serum nach Herzinfarkt ist wiederum abhängig von ihrer Lokalisation in der Herzmuskelzelle, von intrazellulären Enzym-Protein-Bindungen und Enzymkomplexen, dem unterschiedlich raschen Austritt aufgrund der Molekülgröße sowie der Kinetik ihres Enzymspiegels infolge Inaktivierung und Eliminierung.

Die Höhe des Enzymanstiegs (24, 119, 123) und die initiale Anstiegssteilheit (123) korreliert mit Vorbehalten mit der Nekroserate und dem Schweregrad der Läsion. Darüber hinaus können zusätzliche Schädigungen anderer Organe das Enzymmuster des Herzmuskels überlagern.

Einen Überblick über das in der Literatur beschriebene Enzymverhalten bei Herzinfarkt gibt Tabelle 14. Entsprechend dem akuten Charakter der Schädigung findet sich ein schneller Enzymanstieg in der Reihenfolge CPK, GOT, LDH und HBDH, für die CPK frühestens 3 Stunden nach Infarkteintritt. Die Maxima der Enzymaktivitäten werden am 2. - 3. Tag erreicht. Die Normalisierung erfolgt in der Reihenfolge CPK, GOT, LDH und HBDH. Im Rahmen der reparativen Phase nach Herzinfarkt mit Bildung von Granulations- und Narbengewebe kommt es zu Erhöhungen der Alkalischen Phosphatase, der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase und der 5'-Nucleotidase wahrscheinlich aufgrund vasculärer Veränderungen (45).

3.2 ENZYMVERLAUFSBEOBACHTUNGEN NACH HERZINFARKT *

3.2.1 Einleitung

Die Enzymaktivitätsveränderungen bei Patienten mit Herzinfarkt sollen auf ihre Übereinstimmung mit den Literaturangaben untersucht werden. Unser Interesse galt hierbei vor allem der aktivierten CPK und der HBDH. Zur Organdiagnose "Herzmuskulatur" dienen die Quotienten CPK/GOT und LDH/HBDH. Das Vorliegen einer Leberstauung im Sinne der hämodynamischen Dekompensation sollte die Bestimmung der vorwiegend in der Leber lokalisierten Enzyme GPT und GLDH sowie der Quotient GOT/GPT ergeben. Zur Erkennung der Beeinträchtigung der Leberfunktion wurde weiterhin die CHE bestimmt.

Bei der Diagnose des Herzinfarktes wurden 1. Anamnese und klinische Symptomatik, 2. elektrokardiographischer Befund und 3. Ergebnisse der Laboratoriums-Untersuchungen berücksichtigt. Die Diagnose wurde gestellt, wenn 2 der aufgeführten diagnostischen "Komplexe" für das Vorliegen eines frischen Herzinfarktes sprachen.

Die Ergebnisse der Enzymaktivitätsbestimmungen sowie die Literaturangaben zu den Enzymaktivitätsveränderungen bei Herzinfarkt werden tabellarisch erfaßt, 3 Kasuistiken mit Verlaufskurven werden vorangestellt.

*) Für die Unterstützung sind wir Herrn Dr. med.

T. Gallitz, Intensivpflegestation der I. Med. Klinik der Universität München, Leitung: Prof. Dr. H. Jahrmärker, zu besonderem Dank verpflichtet.

3.2.2 Verhalten der Serumenzyme bei Herzinfarkt

Der Anstieg der Serumenzymaktivitäten bei Herzinfarkt beruht auf der durch die Nekrose herbeigeführten Freisetzung der Enzyme aus der Herzmuskelzelle. Da der Herzmuskel kein organspezifisches Indikatorenzym besitzt, kann nur ein Enzymverteilungsmuster im Serum die Organzuordnung ermöglichen. Von den im Rahmen dieser Arbeit bestimmten Enzymen kommen nur die CPK, die schnell wandernden Fraktionen der LDH (HBDH) und die GOT in größeren Aktivitäten im Herzmuskel vor. Das Verhalten dieser Enzyme im Serum nach Herzinfarkt ist wiederum abhängig von ihrer Lokalisation in der Herzmuskelzelle, von intrazellulären Enzym-Protein-Bindungen und Enzymkomplexen, dem unterschiedlich raschen Austritt aufgrund der Molekülgröße sowie der Kinetik ihres Enzymspiegels infolge Inaktivierung und Eliminierung. Die Höhe des Enzymanstiegs (24, 119, 123) und die initiale Anstiegssteilheit (123) korreliert mit Vorbehalten mit der Nekroserate und dem Schweregrad der Läsion. Darüber hinaus können zusätzliche Schädigungen anderer Organe das Enzymmuster des Herzmuskels überlagern.

Einen Überblick über das in der Literatur beschriebene Enzymverhalten bei Herzinfarkt gibt Tabelle 14. Entsprechend dem akuten Charakter der Schädigung findet sich ein schneller Enzymanstieg in der Reihenfolge CPK, GOT, LDH und HBDH, für die CPK frühestens 3 Stunden nach Infarkteintritt. Die Maxima der Enzymaktivitäten werden am 2. - 3. Tag erreicht. Die Normalisierung erfolgt in der Reihenfolge CPK, GOT, LDH und HBDH. Im Rahmen der reparativen Phase nach Herzinfarkt mit Bildung von Granulations- und Narbengewebe kommt es zu Erhöhungen der Alkalischen Phosphatase, der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase und der 5'-Nucleotidase wahrscheinlich aufgrund vasculärer Veränderungen (45).

Tabelle 14. Literaturangaben über das Verhalten der Enzymaktivitäten im Serum nach Herzinfarkt.

	Beginn des Enzymanstiegs (h)	Maximum der Aktivität (h)	Normali- sierung (Tage)	Vielfache der oberen Grenze	Literatur
GOT	3 — 12	24 — 48	3 — 7	1 — 10	(11, 35, 47, 49, 68, 78, 95, 121, 127, 146)
	4 — 8	24 — 48	2 — 7	4 — 15	(57)
	4 — 6	24 — 48	4 — 7	4 — 14	(106, 119)
		— 36			(131)
	5 — 10		4 — 6		(142)
CPK	2 — 8	12 — 36	2 — 6	2 — 20	(11, 68, 78, 81, 95, 111, 121, 127, 146)
	2 — 6	12 — 36	1 — 6	6 — 18	(57)
	2 — 4	24 — 36	3 — 6	3 — 30	(106, 119)
	3 — 6	— 24	4 — 5	2 — 25	(131, 142)
	4 — 12	— 24	— 6		(134)
LDH	7 — 24	48 — 96	8 — 15	2 — 6	(35, 49, 68, 111, 121, 127, 146)
	8 — 10	48 — 72	6 — 12	1 — 8	(57)
	8 — 10	18 — 72	8 — 9		(106)
	8 — 10	48 — 72	8 — 9	1 — 4	(119)
		— 36			(131)
	6 — 12	24 — 48	10 — 14		(142)
HBDH	12 — 24	48 — 96	10 — 14	5 — 6	(35, 49, 121, 146)
	8 — 10	48 — 72	10 — 16	1 — 10	(57)
	8 — 10	24 — 92	10 — 12		(106, 119)
	6 — 12		10 — 20		(142)

3.2.3 Kasuistiken

3.2.3.1 Patient 3, 49 Jahre, männlich

Anamnese:

seit 1967 bei Belastung pectanginöse Schmerzen, ausstrahlend in Schultern und beide Arme. Arbeitsdyspnoe. Ende November 70 plötzlich krampfartige Schmerzen im Oberbauch mit Ausstrahlungen in den Thorax und in die Arme. Am 9. 12. 70 auf dem Weg zur Arbeit um 6.15 Uhr plötzlich stechender Schmerz in der Brust, in beide Arme ausstrahlend. Enge- und Angstgefühl. Schwindel und Schwarzwerden vor den Augen. Nach anfänglicher Besserung wieder Verstärkung der Beschwerden.

Befund:

Patient voll bei Bewußtsein.

Keine Zyanose, Atmung regelmäßig, Lunge auskultatorisch unauffällig. Röntgenbefund der Lungen: Zeichen einer pulmonalen Stauung.

Alle Pulse tastbar, Herztöne rein, Pulsfrequenz 104/min, regelmäßig, RR 120/100 mm Hg.

Leber nicht tastbar vergrößert, keine Einflußstauung, keine Oedeme.

Einzelbefunde: unveresterte Fettsäuren 1,59 mval/l, Leucozyten 12370.

Elektrokardiographischer Befund:

akuter transmuraler Vorderwandinfarkt; im Verlauf persistierende ST-Hebungen mit T-Negativitäten, persistierende Tachykardie.

Verlauf:

Über den gesamten Zeitraum der Enzymkontrollen treten präcordiale Schmerzen auf, deren Intensität an den ersten beiden Tagen am stärksten war.

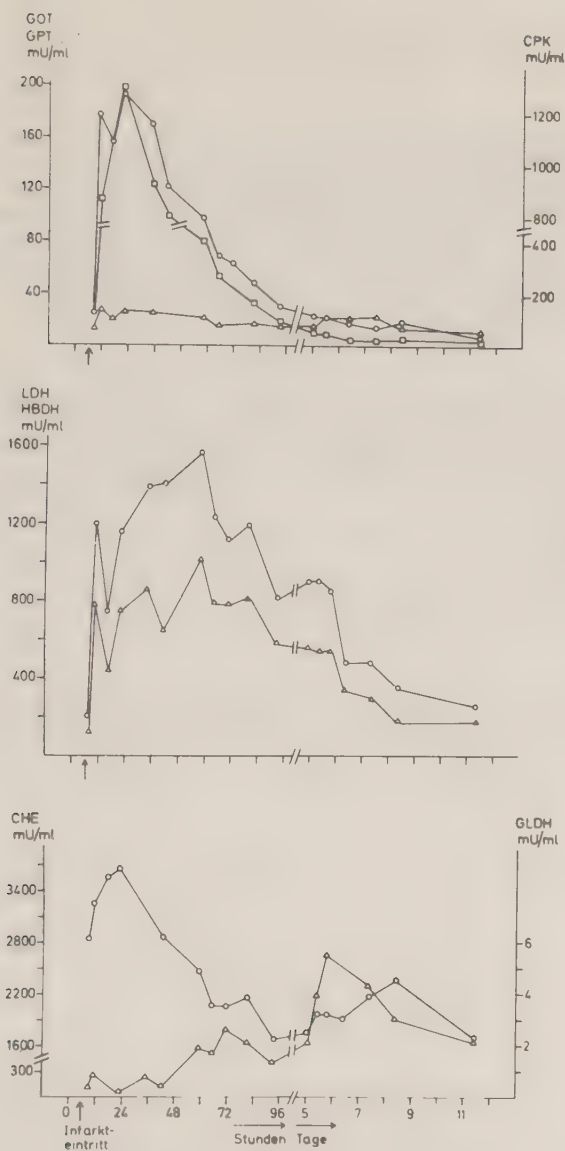


Abb. 21: Enzym-Aktivitäten von GOT, GPT, CPK, LDH, HBDH, CHE und GLDH nach Herzinfarkt

Zeichenerklärung: GOT $\circ-\circ$ GPT $\triangle-\triangle$ CPK $\square-\square$ LDH $\circ-\circ$
HBDH $\triangle-\triangle$ CHE $\circ-\circ$ GLDH $\triangle-\triangle$

3.2.3.2 Patient 7, 58 Jahre, männlich

Anamnese:

1962 Vorderwandinfarkt, 1964 Hinterwandinfarkt, seither Antikoagulantienbehandlung (Marcumar).

Seit 14. 1. 71 häufig Schwindelgefühl. Am 19. 1. 71 pectanginöse Schmerzen mit Ausstrahlung in Hals und linken Arm, geringe Besserung auf Nitroglycerin (Nitrolingual), Belastungsdyspnoe. Am 21. 1. morgens nach dem Aufstehen erneut pectanginöse Beschwerden mit Ausstrahlung in den Hals und den linken Arm. Enge- und Angstgefühl.

Befund:

Zentrale Zyanose, Dyspnoe, Atmung regelmäßig, feinblasige Rasselgeräusche rechts basal, Röntgenbefund der Lungen: Dilatatio cordis mit deutlichen Zeichen einer zentralen und peripheren Lungenstauung. Alle Pulse tastbar, Herztöne rein, Pulsfrequenz 100/min, regelmäßig.

Leber nicht tastbar vergrößert, keine Einflußstauung, keine Oedeme.

Einzelbefund: unveresterte Fettsäuren 2,48 mval/l.

Elektrokardiographischer Befund:
frischer Hinterwandinfarkt.

Verlauf:

in den ersten 3 Tagen kam es wiederholt zu präcordialen Schmerzen.

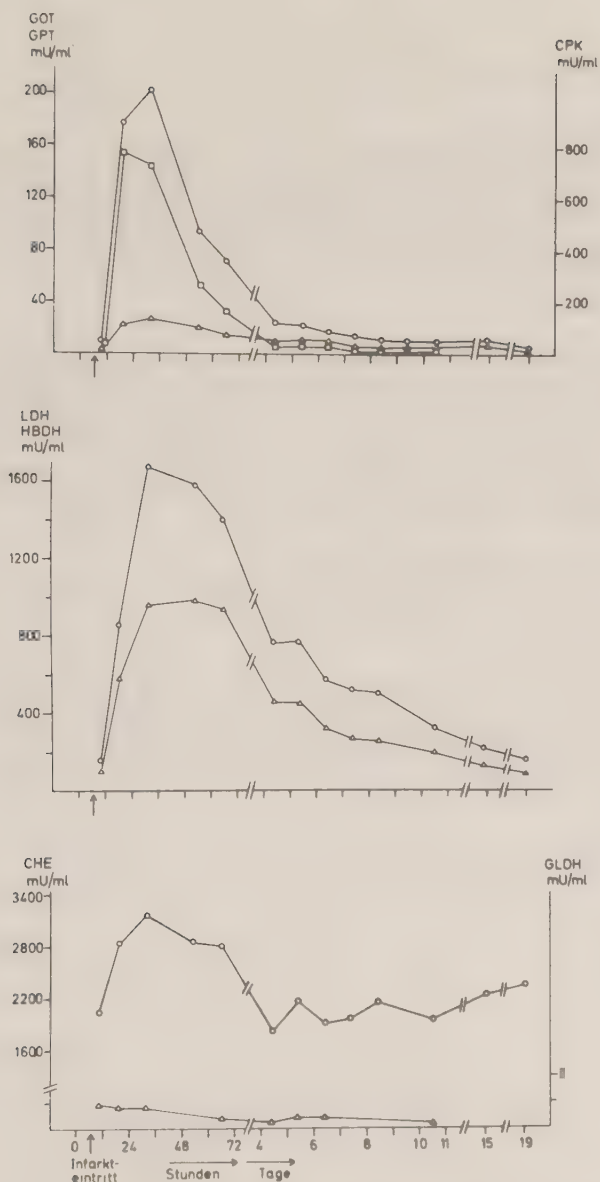


Abb. 22: Enzym-Aktivitäten von GOT, GPT, CPK, LDH, HBDH, CHE und GLDH nach Herzinfarkt

(Zeichenerklärung siehe Abb. 21)

3.2.3.3 Patient 15, 74 Jahre, männlich

Anamnese:

seit 1969 Belastungsdyspnoe. Seit 1970 rezidivierende Schmerzen in der linken Thoraxseite, besonders bei Kälte. Am 21. 6. 71 um 10.00 Uhr bei einer körperlichen Anstrengung heftiger drückender Schmerz über der linken Thoraxseite, zum Oberarm und zur linken Halsseite sowie zum linken Oberbauch ausstrahlend. Vernichtungsschmerz.

Befund:

Keine Zyanose, Atmung regelmäßig, broncho-vesiculäres Atmen beiderseits, Röntgenbefunde der Lungen: Linksvergrößerung des Herzens, keine Stauung, keine Ergüsse. Alle Pulse tastbar, Herztöne rein, leise, Pulsfrequenz 98/min, unregelmäßig, RR 130/90 mm Hg. Leber 1 - 2 Querfinger vergrößert tastbar, keine Einflußstauung, Lidödeme.

Einzelbefund: unveresterte Fettsäuren 1,61 mval/l.

Elektrokardiographischer Befund:

absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, Linkstyp; Störung der Erregungsrückbildung.

Diagnose:

die klinische Symptomatik spricht für einen frischen Infarkt, aufgrund der Enzymbefunde (erhöhte und innerhalb von 2 Tagen sich normalisierende Aktivitäten der LDH und HBDH bei normaler GOT und CPK) muß ein vor dem anamnestischen Ereignis symptomlos abgelaufener Infarkt angenommen werden.

Verlauf:

in den ersten 2 Tagen traten gehäuft präcordiale Schmerzen auf.

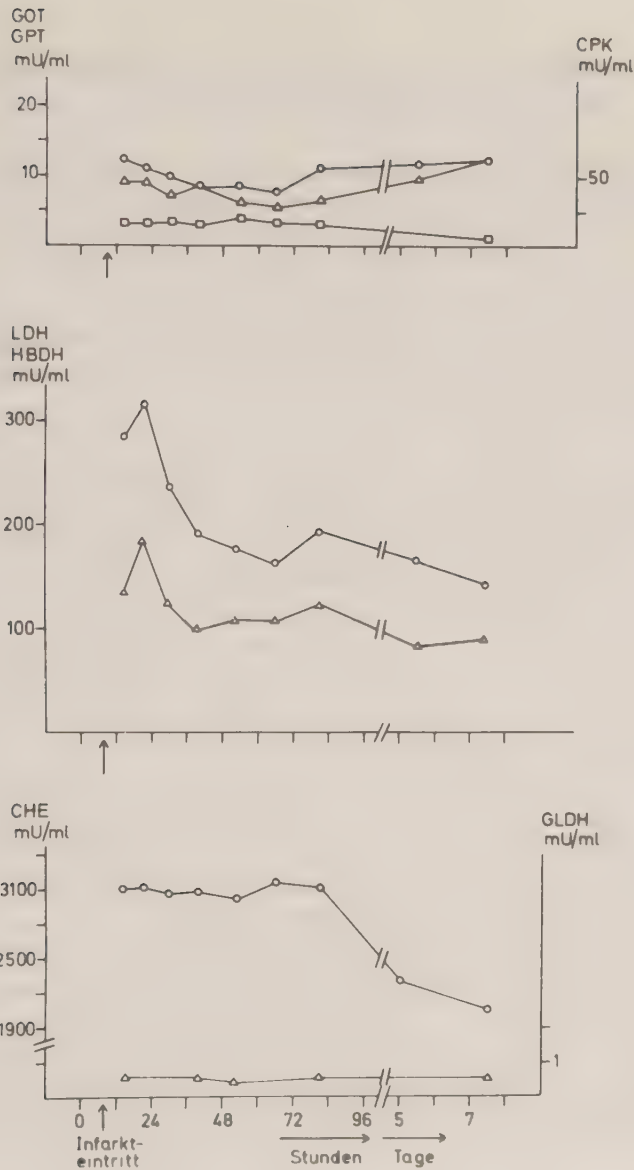


Abb. 23: Enzym-Aktivitäten von GOT, GPT, CPK, LDH, HBDH, CHE und GLDH nach Herzinfarkt

(Zeichenerklärung siehe Abb. 21)

3.2.4 Übersicht über die Ergebnisse der Enzymaktivitätsbestimmungen nach Herzinfarkt

Die Patienten wurden nach den elektrokardiographischen Befunden in Gruppen eingeteilt. Anamnese und klinische Symptomatik sprachen in jedem Fall für das Vorliegen eines frischen Herzinfarktes. Tabelle 15 zeigt 10 Patienten mit elektrokardiographisch gesichertem Infarkt. In Tabelle 16 werden 7 Patienten aufgeführt, deren EKG keine infarkttypischen Veränderungen aufweist.

8 der insgesamt 10 Patienten mit infarkttypischen EKG-Veränderungen (Tabelle 15) zeigen auch im Enzymbild Zeichen eines frischen Herzinfarktes mit Erhöhungen der GOT, CPK, LDH und HBDH. Patient 6 - 1967 und 1969 gingen jeweils Herzinfarkte voraus - weist eine normale CPK auf. Die GOT ist 3 Stunden nach Beginn des Präcordialschmerzes leicht erhöht (20 mU/ml), steigt bis 31 Stunden noch geringfügig an und fällt dann innerhalb von 8 Stunden in den Normalbereich ab.

Die GPT entspricht in Verlauf und Maximum der GOT. Die GLDH ist normal. LDH und HBDH sind anfangs niedrig normal und zeigen 31 Stunden nach Beginn des Präcordialschmerzes geringfügig erhöhte Aktivitäten, die Ausgangswerte werden nach 4 Tagen erreicht.

Diese Enzymbefunde sprechen für ein kleineres Infarktgeschehen mit relativ ausgeprägter hämodynamischer Dekompensation (GPT-Anstieg). Der fehlende CPK-Anstieg bleibt ungeklärt. Allein bei Patient 10, der 5 Tage nach dem anamnestischen Ereignis im kardiogenen Schock verstarb, sind die Enzymaktivitäten unverändert normal.

Gleichzeitige Erhöhungen der GPT und GLDH finden sich in 4 Fällen, alleinige Anstiege der GPT in 2 Fällen. Der Anstieg dieser Enzyme ist auf die im Verlauf eines Herzinfarktes häufig vorkommende hämodynamische Dekompensation mit Übertritt von Enzymen aus den Leberzellen in das Blut zurückzuführen.

In den 7 Fällen ohne infarkttypische EKG-Veränderungen (Tabelle 16) spricht das Enzymbild bei Patient 11, 12 und 13 eindeutig für einen Infarkt: der klinischen Symptomatik folgt der Anstieg aller infarkttypischen Enzyme. Bei Patient 13 steigen GPT und GLDH als Folge der akuten Stauung der Leber mit an, die gleichbleibend erniedrigte CHE (142) weist auf die Grundkrankheit Endokarditis lenta hin, ebenso die bei anfangs noch normaler GOT und CPK bereits erhöhten Aktivitäten der LDH (449 mU/ml) und HBDH (233 mU/ml) (142). Letztere stiegen mit dem Anstieg der GOT und CPK auf das Doppelte des Ausgangswertes an.

Die Patienten 12 und 13 starben 4 bzw. 3 Tage nach Infarkteintritt.

Die Sektionsbefunde ergeben:

Patient 12: frischer Myokardinfarkt der Vorderwand und des Septums (maximale Ausdehnung 10 x 12 cm), ältere Schwiele in der Spitze und mehrere kleinleckige Schwielen spitzennah in der Vorderwand des linken Ventrikels: geringe chronische und stärkere subakute Stauung der Leber.

Patient 13: rezidierte (rheumatische und bakterielle) Endokarditis der Mitralklappe und Aortenklappe; frischer Myokardinfarkt in der Vorderwand des linken Ventrikels

(2 x 4 cm); einzelne größere Schwielen in der Hinterwand des linken Ventrikels; mäßige bis mittelgradige akute Stauung der Leber.

Die Enzymbestimmungen bei Patient 14 ergaben neben einer erhöhten und innerhalb von 2 Tagen sich normalisierenden GOT normale, jedoch innerhalb des Normalbereiches weiterhin deutlich abfallende Aktivitäten der CPK, LDH und HBDH. Diese Enzymbefunde sprechen für ein vor dem Präcordialschmerz abgelaufenes Infarktgeschehen, zumal der Patient angab, bereits eine Woche vor dem Präcordialschmerz Schwäche und Kraftlosigkeit in den Beinen verspürt zu haben. Der Verlauf der GPT mit normalen bzw. leicht erhöhten Aktivitäten und weiterer Normalisierung entspricht dem der CPK und LDH. Die gleichbleibend erniedrigte CHE bei großer vergrößerter Leber deutet auf eine vorbestehende Leberfunktionsstörung hin.

Bei Patient 15 spricht der Nachweis der erhöhten und innerhalb von 2 Tagen sich normalisierenden Aktivitäten der LDH und HBDH bei normaler GOT und CPK ebenfalls für ein weiter zurückliegendes Infarktgeschehen, obwohl der Patient 4 Stunden nach Beginn des Präcordialschmerzes zur klinischen Aufnahme kam.

Den Infarktveränderungen im EKG bei Patient 16 stehen normale Enzymbefunde gegenüber. Ungeklärt bleibt, ob im Rahmen einer Angina pectoris die alten Infarktveränderungen wieder deutlicher auftraten oder ob es sich um einen Reinfarkt handelt.

Die Befunde für Patient 17 sind sowohl im EKG, das noch Zeichen des 7 Wochen zuvor abgelaufenen Hinterwandinfarktes aufweist, als auch im Enzymbild negativ, obwohl das klinische Bild mit starkem Brennen im linken Thorax mit Ausstrahlung in den linken Hals, Schwindel und Angstgefühl für einen Infarkt sprach. Enzymbefunde und EKG sprechen für einen Angina pectoris Anfall und gegen einen Schichtinfarkt.

Tabelle 15. Übersicht über die Enzymbefunde bei Herzinfarkt mit infarkttypischen EKG-Veränderungen.

Patient	GOT	CPK	LDH	HBDH	GPT	GLDH	EKG-Befund
1	↑	↑	↑	↑	↑	(↑)	Vorderwand- infarkt
2	↑	↑	↑	↑	n	n	
3	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
4	↑	↑	↑	↑	n	n	
5	↑	↑	↑	↑	n	n	
6	(↑)	n	(↑)	(↑)	(↑)	n	Hinterwand- infarkt
7	↑	↑	↑	↑	↑	n	
8	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
9	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Hinterwand- und Lateral- infarkt
10	n	n	n	n	n	n	

Tabelle 16. Übersicht über die Enzymbefunde bei (fraglichem) Herzinfarkt ohne infarkttypische EKG-Veränderungen.

Patient	GOT	CPK	LDH	HBDH	GPT	GLDH	EKG Befund
11	↑	↑	↑	↑	n	n	Sinusrhythmus, Linkstyp
12	↑	↑	↑	↑	n	—	Vorhofflimmern
13	↑	↑	↑	↑	↑	↑	Erregungsrück- bildungsstörung
14	↑	(n)	(n)	(n)	(n)	(↑)	Linksschenkel- block
15	n	n	↑	↑	n	n	Vorhofflimmern, Erregungsrück- bildungsstörung
16	n	n	n	n	n	n	Reinfarkt?
17	n	n	n	n	n	—	Reinfarkt?

3.2.5 Ergebnisse der Enzymaktivitätsbestimmungen nach Herzinfarkt

Die Enzymaktivitäten innerhalb der ersten 60 Stunden nach Beginn des Präcordialschmerzes werden tabellarisch wiedergegeben (Tabelle 17-22). Dieser Zeitraum ist in 6-stündige Intervalle aufgeteilt. Nach 60 Stunden haben alle Enzyme, die GLDH ausgenommen, ihre Maxima erreicht (unterstrichene Werte). Daneben wird die Dauer bis zur Normalisierung der Enzymaktivitäten in Tagen nach Beginn des Präcordialschmerzes (Tabelle 17- 22) erfaßt. Die folgenden Angaben über Anstiegsbeginn, Maximum und Normalisierung der Enzymaktivitäten sowie über die Höhe des Enzymanstiegs beziehen sich auf die Patienten, die das charakteristische Enzymbild des frischen Herzinfarktes aufweisen. Die Patienten 6, 10, 14, 15, 16 und 17 sind nicht berücksichtigt. Die Höhe des Enzymanstiegs ist angegeben als das Vielfache der oberen Grenze der Norm.

Verhalten der GOT (Tabelle 17)

Der Beginn des Enzymanstiegs erfolgte bei 2 Patienten innerhalb der ersten 6 Stunden, bei 3 Patienten zwischen der 7. - 12. Stunde, bei 3 Patienten zwischen der 13. - 18. Stunde und wurde bei 3 Patienten erst in der 19. - 24. Stunde erkennbar.

Das Maximum wurde zwischen der 12. und 42. Stunde gemessen. Eine Ausnahme bildete Patient 11 mit dem Maximum nach 49 - 54 Stunden.

Die Normalisierung trat nach 3,5 bis 13 Tagen ein.

Das Vielfache der oberen Grenze der Norm lag zwischen 2 und 19.

Verhalten der CPK (Tabelle 18)

Der Beginn des Enzymanstiegs erfolgte bei 2 Patienten innerhalb der ersten 6 Stunden, bei 3 Patienten zwischen der 7. - 12. Stunde, bei 4 Patienten zwischen der 13. - 18. Stunde und wurde bei 2 Patienten erst in der 19. - 24. Stunde erkennbar.

Das Maximum wurde zwischen der 7. - 36. Stunde gemessen. Patient 12 ist hierbei nicht berücksichtigt, da nur 2 Befunde vorliegen, der eine vor der 18. und der andere nach der 37. Stunde. Da außerdem beide Enzymaktivitäten nahezu gleich sind, muß ein höheres Maximum, zeitlich zwischen diesen beiden Werten gelegen, angenommen werden.

Die Normalisierung trat nach 2 - 8 Tagen ein.

Das Vielfache der oberen Grenze der Norm lag zwischen 2 und 26.

Verhalten der LDH (Tabelle 19)

Der Beginn des Enzymanstiegs erfolgte bei 3 Patienten innerhalb der ersten 6 Stunden, bei 3 Patienten zwischen der 7. - 12. Stunde, bei 2 Patienten zwischen der 13. - 18. Stunde und wurde bei je 1 Patienten zwischen der 19. - 24. Stunde bzw. der 31. - 36. Stunde erkennbar. Patient 5 ist hierbei nicht berücksichtigt, da der erste, zwischen der 31. - 36. Stunde gemessene Wert bereits maximal erhöht ist.

Das Maximum wurde zwischen der 13. - 60. Stunde gemessen.

Die Normalisierung trat frühestens nach 9 und spätestens zwischen 15 und 19 Tagen ein, Patient 11 mit 3 Tagen ausgenommen.

Das Vielfache der oberen Grenze der Norm lag zwischen 1,5 und 8.

Verhalten der HBDH (Tabelle 20)

Der Beginn des Enzymanstiegs erfolgte bei 1 Patient innerhalb der ersten 6 Stunden, bei 4 Patienten zwischen der 7.-12. Stunde, bei 4 Patienten zwischen der 13.-18. Stunde und wurde bei 1 Patient erst in der 31.-36. Stunde erkennbar. Patient 5 ist nicht berücksichtigt.

Das Maximum wurde zwischen der 19.-60. Stunde gemessen. Die Normalisierung trat frühestens nach 9 und spätestens zwischen 15 und 19 Tagen ein, Patient 11 mit 2,5 Tagen ausgenommen.

Das Vielfacheder oberen Grenze der Norm lag zwischen 1,5 und 9.

Verhalten der GPT (Tabelle 21)

Der Beginn des Enzymanstiegs erfolgte bei 2 Patienten innerhalb der ersten 6 Stunden, bei 3 Patienten zwischen der 7.-12. Stunde und wurde bei 2 Patienten in der 19.-24. Stunde erkennbar.

Das Maximum wurde zwischen der 7.-60. Stunde gemessen. Die Normalisierung trat frühestens nach 2,5 Tagen ein, bei Patient 8 nicht innerhalb von 13 Tagen nach Infarkteintritt.

Das Vielfache der oberen Grenze der Norm lag zwischen 1 und 4.

Verhalten der GLDH (Tabelle 22)

Der Beginn des Enzymanstiegs erfolgte für jeweils 1 Patient in den ersten 4 Zeitintervallen, bei Patient 3 zwischen der 55.-60. Stunde.

Das Maximum wurde in 3 Fällen innerhalb der ersten 18 Stunden gemessen; bei Patient 13 zwischen der 43.-48. Stunde und bei Patient 3 mit 5,5 mU/ml nach 5 Tagen.

Die Normalisierung trat frühestens nach 1,5 Tagen ein, bei Pat. 3 nicht innerhalb von 11 Tg. nach Infarkteintritt.

Das Vielfache der oberen Grenze der Norm lag zwischen 1 u. 4

Verhalten der CHE siehe 3.2.7

Tabelle 17. Serumaktivitäten der GOT (mU/ml) und Zeitdauer (Tage) bis zur Normalisierung der Enzymaktivitäten nach Herzinfarkt mit (a) und ohne (b) infarkttypische EKG-Veränderungen.

Zeit(h) nach Beginn des Präcordial- schmerzes	Patienten a)										b)						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
0 — 6	24		177			20	8,4			13,9			2,8		12,5	11,1	6,9
7 — 12			155	68,7		15,4	177	12,5	71					34,5	11,1		
13 — 18	228	24	195					595				42		22,7			
19 — 24				109	73	21,2			177	11,1	21,2		58,5		9,7		
25 — 30			170			25,7	202			13,2					8,4	5,5	6,0
31 — 36	88	33,5	122	79	44			62	137	12,5	24,7		42				
37 — 42	71	28,8			41	12,5		80,5				71,1		15,4			
43 — 48		28,8		57,4	36,8			79		8,4			33,5		8,4		11,1
49 — 54	55		98		29	11,1	93			8,4	43				7,5	6,2	
55 — 60		19,7	69	39,6			71	71	101	8,4	24,2						
Zeitdauer (Tage) bis zur Normalisierung	11	3,5	11	10	4	2	8	13	9		5			2			

Tabelle 18. Serumenzymaktivitäten der CPK (mU/ml) und Zeitdauer (Tage) bis zur Normalisierung der Enzymaktivitäten nach Herzinfarkt mit (a) und ohne (b) infarkttypische EKG-Veränderungen.

Zeit(h) nach Beginn des Präcordial- schmerzes	Patienten a)										b)						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
0 — 6	26		131			15	4			18			70		16	6	3
7 — 12			864	461		12	<u>770</u>	15	720					35	16		
13 — 18	<u>973</u>	<u>119</u>	1080					300				260		26			
19 — 24				<u>549</u>	<u>533</u>	12			745	18	62		340		17		
25 — 30			<u>1290</u>			8	720			18					15	4	12
31 — 36	358	100	918	385	250			<u>420</u>	<u>770</u>	12	<u>340</u>		<u>440</u>				
37 — 42	166	72			210	4		318				270		19			4
43 — 48		56		234	147			315		12			340		19		4
49 — 54	147		755		93	8	252			8	303				17	15	
55 — 60		40	400	93			161	303	630	12	190						
Zeitdauer (Tage) bis zur Normalisierung	3,5	2	5	3	3		4	6	8		3						

Tabelle 19. Serumaktivitäten der LDH (mU/ml) und Zeitdauer (Tage) bis zur Normalisierung der Enzymaktivitäten nach Herzinfarkt mit (a) und ohne (b) infarkttypische EKG-Veränderungen.

Zeit (h) nach Beginn des Präcordialschmerzes	Patienten a)										b)						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
0 — 6	228		283			112	159			180			449		283	190	87
7 — 12			1199	502		112	850	145	640					116	314		
13 — 18	1650	290	730					283						188			
19 — 24				806		138			449	203			768		237		
25 — 30			1150			220	1680			166					188	132	75
31 — 36	1470	362	1380	895	650			389	750	166	211		850				
37 — 42	1310	366			640	145		417				640		118			
43 — 48		403		895	580			403		162			668		176		93
49 — 54	1150		1400		543	188	1560			195	293				159	93	
55 — 60		417	1570	766			1400	458	668	220	237						
Zeitdauer (Tage) bis zur Normalisierung	11	9	>11	>11 und <14	>9		>15 und <19	>12	>8 und <14		3						

Tabelle 20. Serumaktivitäten der HBDH (mU/ml) und Zeitdauer (Tage) bis zur Normalisierung der Enzymaktivitäten nach Herzinfarkt mit (a) und ohne (b) infarkttypische EKG-Veränderungen.

Zeit(h) nach Beginn des Pracordial- schmerzes	Patienten a)										b)						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
0 — 6	110		120			70	97			106			233		133	97	53
7 — 12			785	300		61	575	79	419					75	182		
13 — 18	980	172	419					202				212		70			
19 — 24				536		83			377	88			458		120		
25 — 30			740			124	955			97					97	70	53
31 — 36	1025	248	866	583	377			312	573	79	157		419				
37 — 42	1080	240			380	70		277				483		50			
43 — 48		288		500	375			325		106			391		106		61
49 — 54	970		635		288	75	975			93	168				106	53	
55 — 60		300	1010	450			940	295	480	106	115						
Zeitdauer (Tage) bis zur Normalisierung	12	9	>11	>11 und <14	>9	>15 und <19	>12	>8 und <14			2,5						

Tabelle 2: Serumaktivitäten der GPT (mU/ml) und Zeitdauer (Tage) bis zur Normalisierung der Enzymaktivitäten nach Herzinfarkt mit (a) und ohne (b) infarkttypische EKG-Veränderungen.

Zeit(h) nach Beginn des präcordial- Schmerzes	Patienten a)										b)						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
0 - 5	18,3		12,5			15,4	2,8			13,9			4,2		9	7,6	9
7 - 12			<u>28,8</u>	4,2		13,2	21,5	16	<u>51,3</u>					9,7	9		
13 - 18	<u>40,3</u>	8,4	19,7					36,8				5,5		6,9			
19 - 24				5,5	<u>13,2</u>	15			31,9	8,4	5,5		<u>28,8</u>		6,9		
25 - 30			25,7			<u>27,2</u>	<u>26</u>			12,5					8	8,4	4,9
31 - 36	30,4	8,4	24,8	5,5	8,4			31,9	49,4	11,1	6,9		22,7				
37 - 42	25,7	9			8,4	11,1		46,5				11,1		5,5			
43 - 48		8,4		5,5	8,4			46		8,4			25,7		6		10,5
49 - 54	<u>28,7</u>		22,7		8,4	9,7	19			8,4	9,7				5,5	4,8	
55 - 60		8,4	21	4,2			14	<u>55,3</u>	43,8	6,9	6,9						
Zeitdauer (Tage) bis zur Normalisierung	11		>11			1,5	2,5	>13	>8 und <14								

Tabelle 22. Serumaktivitäten der GLDH (mU/ml) und Zeitdauer (Tage) bis zur Normalisierung der Enzymaktivitäten nach Herzinfarkt mit (a) und ohne (b) infarkttypische EKG-Veränderungen.

Zeit (h) nach Beginn des Präcordial- schmerzes	Patienten a)										b)						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
0 — 6	2,0		0,4				0,9			0,4				0,5		1,5	
7 — 12			0,9	0,2			0,8	0,6	3,45					3,4			
13 — 18	1,5	0,4	0,5					5,9						1,7			
19 — 24				0,2		1,0				1,3			6,7				
25 — 30			0,2				0,8								0,5	0,7	
31 — 36	1,7	0,4	0,8	0	0,2			2,1	2,1		0,9		5,0				
37 — 42	0,8	0,2			0,8	1,3		2,75						1,5			
43 — 48				0	0,8			3,8							0,4		
49 — 54	0,8		0,4		0,5	0,4					1,3					0,4	
55 — 60			1,9				0,4	4,0		1,7	1,0						
Zeitdauer (Tage) bis zur Normalisierung	1,5		>11					6	2,5								

3.2.6 Enzymrelationen bei Herzinfarkt

Die Berechnung von Enzymrelationen bei Herzinfarkt ergibt zusätzliche Informationen zu den Einzelwerten. Die Organdiagnose "Herzmuskel" wird erleichtert, wenn man JPK und GOT zueinander ins Verhältnis setzt. Der Quotient CPK/GOT von 4 - 6 im Serum, 6 - 29 Stunden nach Infarkteintritt, entspricht etwa der Relation der beiden Enzyme in der Herzmuskulatur (CPK 350 U/g Frischgewicht, GOT 52 U/g Frischgewicht (117)). Die Skelettmuskulatur weist einen wesentlich höheren Quotienten auf (CPK 2030 U/g Frischgewicht, GOT 36 U/g Frischgewicht (117)). Voraussetzung für die Verwendung dieses Quotienten sind erhöhte Enzymaktivitäten (CPK ab 100 mU/ml) sowie der Ausschluß anderer Organschädigungen mit GOT-Erhöhung. Leberbeteiligungen werden durch die gleichzeitige Bestimmung des Quotienten GOT/GPT erfaßt. Bei Herzinfarkt ohne sekundäre Leberschädigung bewegt sich der GOT/GPT-Quotient innerhalb 18 - 36 Stunden nach Infarkteintritt zwischen 3 und 5. Die Konstellation CPK : GOT : GPT = 20 : 4 : 1 ist für einen komplikationslosen, 1 Tag alten Herzinfarkt pathognomisch (131). Der Quotient LDH/HBDH engt bei erhöhter Gesamt-LDH aufgrund der charakteristischen Organverteilung des LDH-Isoenzym HBDH das Organspektrum als Quelle der Enzymaktivitätserhöhung ein. Herzmuskel, Nieren und Erythrozyten sind reich an HBDH. Der Anstieg der HBDH bei Herzinfarkt führt zu einer Erniedrigung des Quotienten unter 1,38 (Normalbereich 1,38 - 1,64) (141). Bei sekundärer Leberschädigung kommt es durch Anstieg der Leberfraktionen der LDH (153) zu einem Anstieg des Quotienten in den Normalbereich.

Die Ergebnisse der Enzymrelationen werden in den Tabellen 23 und 24 wiedergegeben. Die Werte für die Quotienten CPK/GOT, GOT/GPT und CPK : GOT : GPT beziehen

sich auf die jeweils angegebenen Zeitintervalle, vom Beginn des Präcordialschmerzes an gerechnet. In den Tabellen sind auch Patienten mit normalen Enzymbefunden nach (z. T. fraglichem) Herzinfarkt aufgeführt.

In der Gruppe mit infarkttypischen EKG-Veränderungen (Tabelle 23) stimmen bei den Patienten 1,2,3,4,5,7 und 9 die Quotienten CPK/GOT, GOT/GPT und CPK : GOT : GPT mit dem erwarteten Verhalten überein. In diesen Fällen waren die Enzymaktivitäten im Sinne eines Herzinfarktes verändert. Die erhöhten Aktivitäten der GPT bei den Patienten 1, 3 und 9 hatten keine Erniedrigung des Quotienten GOT/GPT zur Folge, obwohl gleichzeitig die GLDH als Ausdruck der sekundären Leberschädigung erhöht war. Das Maximum der GLDH- und GPT-Aktivität wurde bei Patient 1 (GLDH 2,0 mU/ml) und bei Patient 9 (GLDH 3,45 mU/ml) innerhalb der ersten 36 Stunden nach Beginn des Präcordialschmerzes gemessen. Bei Patient 3 erreichte die GPT ihr Maximum innerhalb der ersten 36 Stunden, die GLDH stieg erst nach 55 Stunden an und erreichte ihr Maximum (5,5 mU/ml) erst 5 Tage nach Einsetzen des Präcordialschmerzes. Bei Patient 8, ebenfalls mit charakteristischen Enzymaktivitäten, liegt der Quotient CPK/GOT im erwarteten Bereich, der Quotient GOT/GPT und das Verhältnis von CPK : GOT : GPT sind jedoch niedriger als erwartet. Hier lag eine ausgeprägte hämodynamische Dekompensation mit sekundärer Leberschädigung und deutlichem initialem GLDH-Anstieg vor (bis 5,9 mU/ml).

Die Befunde dieser Patienten heben sich deutlich gegen die niedrigen Quotienten von Patient 6 mit normalen CPK-Aktivitäten und von Patient 10 mit normalen Enzymbefunden ab.

Der Quotient LDH/HBDH erreicht nur bei Patient 1 und 9 Werte unter 1,38, gleichzeitig finden sich bei beiden

Patienten jedoch ebensooft normale, ja sogar leicht erhöhte Werte. Hierbei ergibt sich kein charakteristisches Verhalten im Sinne einer sekundären Leberschädigung mit anfangs erniedrigtem und im Verlauf ansteigendem Quotienten. Die Werte wechseln vielmehr unregelmäßig während des Beobachtungszeitraums. Damit steht der Quotient LDH/HBDH im Gegensatz zum erwarteten Verhalten.

In der Gruppe ohne infarkttypische EKG-Veränderungen (Tabelle 24) zeigen die Patienten 11, 12 und 13 ein für Herzinfarkt charakteristisches Enzymbild. Die Quotienten CPK/GOT, GOT/GPT und CPK : GOT : GPT stimmen bei Patient 11 und 12 mit den Erwartungen überein. Bei Patient 13 liegt der Quotient CPK/GOT im erwarteten Bereich, der Quotient GOT:GPT und das Verhältnis von CPK : GOT : GPT weisen mit niedrigen Werten auf die hämodynamische Dekompensation hin, die auch am Anstieg der GLDH (7,1 mU/ml) erkennbar wird. Der Enzymaustritt aus den Leberzellen wurde in diesem Fall möglicherweise begünstigt durch die verminderte Funktionsleistung der Leber (erniedrigte CHE-Aktivitäten) infolge Endokarditis lenta.

Bei Patient 14 und 15 mit nicht eindeutigen Enzymbefunden und bei Patient 16 und 17 mit negativen Enzymbefunden fallen diese Quotienten im Sinne eines Herzinfarktes negativ aus.

Der Quotient LDH/HBDH ist nur bei Patient 12 kleiner 1,38.

Tabelle 23. Enzymrelationen nach Herzinfarkt mit infarkttypischen EKG-Veränderungen.

Patient	CPK/GOT	GOT/GPT	CPK:GOT:GPT	LDH/HBDH
1	4,2	5,6	22 : 5,6 : 1	1,68-1,14
2	4,9	4,0	14 : 3 : 1	n
3	4,9 - 7,0	6,3 - 7,8	30 : 6 : 1	n
4	6,7 und 5,0	16	107 : 16 : 1	n
5	5,7 und 5,1	5,2 und 4,9	25 : 5 : 1	>1,64
6	<1	<1,3		>1,6
7	4,35	8,2 und 7,7	28 : 8 : 1	1,48-1,98
8	5,0	1,6	13 : 2 : 1	n
9	5,45	4,3	23,4: 4,3 : 1	1,19-1,68
10	1,6	1,3	2,1: 1,3 : 1	1,68

Tabelle 24. Enzymrelationen nach Herzinfarkt ohne infarkttypische EKG Veränderungen.

Patient	CPK / GOT	GOT/GPT	CPK:GOT:GPT	LDH / HBDH
11	7,0	4,4	31 : 4,4 : 1	n
12	6,2	6,4	24 : 6,4 : 1	1,33
13	5,8	2,0	12 : 2 : 1	>1,68
14	1,15	3,9	4,5: 3,9: 1	> 2
15	1,4	1,4	2,5 : 1,4 : 1	>1,63
16	0,7	0,7	0,5 : 0,7 : 1	>1,68
17	1,0	1,2	1,2 : 1,2 : 1	n

3.2.7 Verhalten der Cholinesterase nach Herzinfarkt

Die Messung der CHE-Aktivität dient in erster Linie zur Beurteilung der Leberfunktion (160). Ihre Bestimmung nach Herzinfarkt sollte einerseits Auskunft geben über evtl. vorbestehende Leberfunktionsstörungen, andererseits über eine sekundäre Mitreaktion der Leber nach Herzinfarkt mit Einschränkung der Leistung der Leberzellen und einer konsekutiven Verminderung der CHE-Aktivität im Serum (154).

Hauss und Mitarbeiter (156, 157, 159) sowie Gerlach (154) fanden einen Abfall der CHE-Aktivität im Serum nach Herzinfarkt mit den niedrigsten Werten 5 Tage nach Infarkteintritt, danach einen langsamen Anstieg und normale Aktivitäten nach 20 Tagen. Das Verhalten der CHE wird hierbei nicht als spezifisch für Herzinfarkt, sondern als Ausdruck einer Allgemeinreaktion des Organismus angesehen (155, 158).

Die CHE wurde bei 14 Patienten bestimmt; von diesen hatten 9 Patienten infarkttypische und 5 nicht-infarkttypische EKG-Veränderungen. Gleichzeitig wurden in 12 Fällen die freien Fettsäuren (FFS) und in 9 Fällen der Zentrale Venendruck (ZVD) bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 25 zusammengefaßt. Die CHE-Aktivitäten sind für die ersten 3 Tage nach Beginn des Präcordialschmerzes in 12-stündigen, danach in 24-stündigen Abständen wiedergegeben. Die Bestimmung der freien Fettsäuren und zumindest die erste Bestimmung der CHE-Aktivität nach Klinikaufnahme erfolgte vor dem Einsetzen einer Heparin Therapie. Eine Heparin Therapie wurde mit Ausnahme von Patient 9, 11 und 13 durchgeführt, mindestens über einen Zeitraum von 6 Tagen nach Klinikaufnahme.

Ergebnisse:

Bei 7 Patienten mit infarkttypischen und bei 2 Patienten mit nicht-infarkttypischen EKG-Veränderungen zeigte sich ein charakteristisches Verhalten der CHE: wir fanden, gemessen an später sich einstellenden, gleichbleibend niedrigeren Werten, einen Anstieg und ein Maximum der Enzymaktivität innerhalb von 36 Stunden - bei Patient 11 erst 49 - 60 Stunden - nach Beginn des Präcordialschmerzes. In 3 Fällen war mit der 1. Bestimmung die CHE schon maximal erhöht (Patient 5 ist hierbei nicht mitgezählt, da die 1. Bestimmung erst nach 25 - 36 Stunden durchgeführt werden konnte, höhere Aktivitäten zuvor möglich sind). Das Maximum lag in 6 Fällen innerhalb des Normalbereiches, in 3 Fällen im pathologisch erhöhten Bereich. Nach 36 (60) Stunden erfolgte ein Abfall der Enzymaktivitäten in den niedrig normalen Bereich. Die niedrigsten Werte wurden nach 4 bis 10 Tagen gemessen. Bei Patient 1 und 4 kam es erst nach 5 bzw. 8 Tagen zum endgültigen Abfall der CHE-Aktivität. Der Verlauf war im ersten Fall durch ventrikuläre Extrasystolen und eine fortbestehende Tachykardie, im zweiten Fall durch Flimmerarrhythmie mit polytopen ventrikulären Extrasystolen gekennzeichnet. Komplikationen während des Verlaufs traten außerdem bei Patient 8 mit einem a. v. Block mit Wenckebach Periodik am 10. Tag auf, die CHE zeigte nach vorherigem Abfall am 11. Tag erneut einen Anstieg.

Nicht die oben charakterisierten Veränderungen der CHE-Aktivität zeigten von den Fällen mit infarkttypischen EKG-Veränderungen die Patienten 2 und 9, von den Fällen mit nicht-infarkttypischen EKG-Veränderungen die Patienten 13, 14 und 16. Bei Patient 2 ist die CHE initial grenzwertig und steigt im weiteren Verlauf leicht an,

die Leber war vergrößert tastbar und druckempfindlich. Der klinische Verlauf war bei Patient 9 unmittelbar vor der Aufnahme und am 3. Tag durch Kammerflimmern kompliziert. Bei Patient 13 und 14 weist die CHE gleichbleibend pathologisch niedrige Aktivitäten, bei Patient 16 normale Aktivitäten auf.

Die Bestimmung der freien Fettsäuren ergab in allen Fällen pathologisch erhöhte Konzentrationen (normal bis 0,6 m val/l). Die niedrigsten Werte fanden sich bei Patient 14 (1,11 m val/l) und bei Patient 16 (1,4 m val/l).

Der Zentrale Venendruck war bei den Patienten 3, 4, 8, 9 und 16 erhöht, mit Ausnahme von Patient 9 mindestens über 4 Tage nach Beginn des Präcordialschmerzes. Bei Patient 9 war der ZVD nach Klinikaufnahme auf 15 cm H₂O erhöht, fiel nach 9 Stunden auf normale Werte ab, stieg dann am 2. Tag wieder bis 13 cm H₂O an und normalisierte sich unmittelbar nach dem 2. Kammerflimmern.

Diskussion:

Die CHE weicht insofern vom erwarteten Verhalten bei Herzinfarkt ab, als sie innerhalb der ersten 36 Stunden nach Präcordialschmerz einen Aktivitätsanstieg in den oberen Normalbereich, in 3 Fällen sogar über den oberen Normalbereich hinaus, aufweist.

Hauss und Leppelmann (157) erwähnen, daß Heparin zu einer Steigerung der CHE-Aktivität im Serum führt. In den Fällen ohne Heparin Therapie würde dies zwar bei den Patienten 9 und 13 die gleichbleibenden Enzymaktivitäten der CHE erklären, nicht zu erklären wäre jedoch

der Anstieg bei Patient 11. Außerdem sind die CHE-Aktivitäten bei den heparinisierten Patienten 2 und 14 unverändert. Da zumindest die erste Blutabnahme und somit die erste Enzymaktivitätsbestimmung vor Einsetzen der Heparin Therapie erfolgte, kann in den Fällen mit initial maximalen Enzymaktivitäten eine Steigerung der Aktivität durch Heparin ebenfalls nicht in Frage kommen. Schließlich würden die rasch erfolgenden Enzymaktivitätsveränderungen einen zeitlich begrenzten Heparin Effekt voraussetzen, da die Heparin Therapie mindestens 6 Tage lang durchgeführt wurde. Das Verhalten der CHE kann mit einer Steigerung der Aktivität durch Heparin somit nicht befriedigend erklärt werden.

Eine Enzymaktivierung ist jedoch wahrscheinlich, da einzelne sehr hohe Aktivitäten innerhalb von wenigen Stunden wieder stark abfallen. Bei "echten" Erhöhungen wäre aufgrund der langen Halbwertszeit der CHE eine kontinuierliche langsame Aktivitätsabnahme zu erwarten.

Nach Keeser (65) wird durch Zusatz von 50 mg% Sympatol zu Serum die CHE in vitro kräftig aktiviert; Keeser kommt zu dem Schluß, daß bei einer therapeutisch erwünschten Aktivierung der CHE die Verwendung von Sympatol versuchsweise gerechtfertigt ist. Wenn man voraussetzt, daß die reaktive Katecholaminausschüttung nach Herzinfarkt (27, 110) die gleiche Wirkung auf die CHE-Aktivität ausübt, wird eine kurzfristige Aktivitätssteigerung verständlich. Der Katecholaminspiegel normalisiert sich bei unkompliziertem Verlauf innerhalb von 2 - 3 Tagen. Damit würde die Aktivitätsabnahme der CHE zeitlich im Einklang stehen. Bei Infarktkomplikationen bleibt die Katecholaminausschüttung über 5 Tage hinaus erhöht. Die spät abfallenden CHE-Aktivitäten bei Patient 1 und 4 und der bei Patient 8 mit a. v. Block wieder einsetzende Anstieg der CHE fänden somit eine Erklärung.

In diesem Zusammenhang sind die unveränderten CHE-Aktivitäten bei Patient 9 mit zweimaligem Kammerflimmern innerhalb der ersten 3 Tage nach Infarkteintritt überraschend. Nach Reimann (110) finden sich bei Infarkten, in deren Verlauf es zu Kammerflimmern kam, die höchsten Konzentrationen der freien Fettsäuren im Serum mit $3,5 \pm 0,2$ m val/l. Patient 9 weicht mit einer Konzentration von 2,01 m val/l erheblich vom erwarteten Verhalten ab. Ebenso ist die Erhöhung des Zentralen Venendruckes nur wenig und kurzfristig ausgeprägt. Nach Buchwalsky (27) sind bei Infarktkomplikationen Erhöhungen des ZVD über etwa 7 Tage nach Infarkteintritt zu erwarten. Sowohl die freien Fettsäuren und der Zentrale Venendruck als auch die CHE - nimmt man eine Aktivierung durch Katecholamine an - stimmen in diesem Fall nicht mit den Erwartungen überein. Als Ursache der unveränderten CHE-Werte kommt eine medikamentöse Hemmung der Aktivität in Frage. Patient 9 erhielt in den ersten Tagen Lidocain-Infusionen. Nach Keeser führt Cocain, pharmakologisch die Ausgangssubstanz für Lidocain, zu einer Hemmung der CHE-Aktivität.

Eine Beziehung zwischen freien Fettsäuren und der CHE ergibt sich insofern, als die Patienten mit unveränderten CHE-Aktivitäten (14 und 16) die niedrigsten Konzentrationen an freien Fettsäuren aufweisen. Bemerkenswert ist, daß die Patienten mit Verdacht auf Leberfunktionsstörung, deren CHE-Werte zu Beginn pathologisch niedrig (Patient 13 und 14) bzw. grenzwertig (Patient 2) waren, keine Anstiege der CHE-Aktivitäten zeigten.

Der Abfall der CHE nach nicht erwarteten initial hohen Werten entspricht den Angaben von Hauss und Mitarbeitern sowie Gerlach. Das Verhalten der CHE 3 - 10 Tage nach

Infarkteintritt kann als Ausdruck der sekundären Mitreaktion der Leber nach Herzinfarkt mit Einschränkung der Leistung der Leberzellen gewertet werden. Wir finden innerhalb dieses Zeitraums mit Ausnahme der Patienten 6 und 16, bei denen die Verlaufsbeobachtung nach 5 bzw. 4 Tagen abgebrochen wurde, in allen Fällen niedrig normale oder grenzwertige CHE-Aktivitäten. Innerhalb der ersten 3 Tage nach Infarkteintritt wird jedoch die Abnahme der CHE-Aktivität durch die Katecholaminsaktivierung überdeckt. Bei den Patienten 1 und 4 werden infolge Infarktkomplikationen mit anhaltenden Katecholaminausschüttungen niedrige CHE-Aktivitäten erst nach 10 Tagen gemessen. Bei Patient 8 steigt die CHE nach einem Aktivitätsminimum nach 5 - 7 Tagen mit Einsetzen der Rhythmusstörungen vorschnell wieder an. Übereinstimmend mit dem späten Abfall bzw. Wiederanstieg der CHE findet sich in den gleichen Fällen die Normalisierung der GOT erst nach mindestens 10 Tagen.

Folgerungen aus dem Verhalten der CHE bei Herzinfarkt sind: ein Anstieg der CHE bzw. erhöhte oder hochnormale Aktivitäten bei Verdacht auf Herzinfarkt sind ähnlich zu werten wie die Erhöhung der freien Fettsäuren. Hohe Enzymaktivitäten der CHE über 3 Tage nach Infarkteintritt hinaus sind als prognostisch ungünstig zu beurteilen. Die CHE als Parameter der Leberfunktion ist innerhalb der ersten 3 Tage nach Herzinfarkt nicht verwertbar.

Tabelle 25. Verhalten der CHE (mU/ml), der freien Fettsäuren (FFS) und des Zentralen Venendruckes (ZVD) nach Herzinfarkt mit (a) und ohne (b) infarkttypische EKG Veränderungen.

CHE: Zeit nach Beginn des präcordial- schmerzes	Patienten a)										b)				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	13	14	15	16	
0 - 12 h	4300		2850	3170		3770	2050	4650	2450		1120	1600	3100	3000	
13 - 24 h	3770	1900	3550	3550		4000	2850	3000	1850		1050	1600	3050		
25 - 36 h	3550	1800	3650	3200	2450	5450	3170	2650	2500	2600	1000		3050	2600	
37 - 48 h	3170	1800		3200	2250	3550		2150			950	1500	3000		
49 - 60 h	3770	1950	2850	2780	2350	3550	2850	2050	2450	3770			3070	2620	
61 - 72 h		1950	2050	2710	2050		2000	2100	2250		1000	1400	3000		
4 Tage	2850	2050	2150	3170	1900	3350	1800	2300	2350	2350			2300	2700	
5 Tage	3550	1980	1750	2710	2000	3170	2150	1900	2350	2000					
6 Tage	2400	2000	1970		2150		1900	1970	2500	2350					
7 Tage	2850	2550	1900	2800	2020		1970	1900	2250				2050		
8 Tage	2600		2150	2700	2000		2150	2350	2550	1820					
9 Tage		2150	2360				1970	2350	2450	1800					
10 Tage	2250	2580		2250	1900										
11 Tage	2350	2200					2550	2700							
12 Tage	2350			2250				2850							
FFS (mval/l)	3,2	—	1,59	1,62	1,89	2,38	2,48	1,53	2,01	1,96	—	1,11	1,61	1,3	
ZVD (cm H ₂ O)	—	—	13,5	21	n	n	n	17,5	15	—	—	—	n	22	

3.3 DISKUSSION

3.3.1 LEBERERKRANKUNGEN

Bei den besprochenen Erkrankungen decken sich unsere Befunde mit denen in der Literatur nur teilweise. Einzelne Befunde wiederum sind wenig bekannt, können jedoch gleichfalls zur Abklärung und zur klinischen Verlaufsbeobachtung wichtige Informationen beitragen.

Die CHE ist nicht nur im pathologischen Bereich ein wichtiger und in den meisten Fällen ein dem Albumin und dem PI überlegener Indikator der Leberfunktion, sondern kann in der Verlaufsbeobachtung bei akuten und chronischen Lebererkrankungen auch durch Anstieg im Normalbereich den Nachweis der sich bessernden Leberfunktion erbringen. Bei akuter Hepatitis kann nach unseren Befunden sowohl der Quotient GOT/GPT größer 1 sein, worin der Anstieg des mitochondrialen Enzymanteils und damit der Leberzellnekrosen zum Ausdruck kommt, als auch der Quotient APH/LAP. Im letzteren Fall liegt eine deutlichere Cholestase vor. Der Quotient GPT/GLDH gibt nur im akuten Stadium der Virushepatitis das Verhältnis eines zytoplasmatischen zu einem mitochondrialen Enzym im geforderten Bereich wieder, da sich bei Rückgang der GLDH-Aktivität der Quotient infolge doppelt so schneller Elimination der GLDH gegenüber der GPT zeitabhängig in Richtung höherer Werte ändert. Donath (34) hat das Verhalten dieses Quotienten für den akuten Verschlußikterus beschrieben.

In den Quotienten GPT/GLDH und GOT + GPT/GLDH unterscheiden sich chronisch persistierende und chronisch aggres-

sive Hepatitis am deutlichsten von den Literaturangaben. Während der Quotient GPT/GLDH bei chronisch aggressiver Hepatitis mit den Literaturwerten teilweise vereinbar ist, fanden wir höhere Werte für die chronisch persistierende Hepatitis. Wir führten dieses Verhalten auf die unterschiedliche Nekroserate bei ungleicher Systematik zurück.

Bei Leberzirrhose sind normale Enzymaktivitäten der Transaminasen, der GLDH und LAP allgemein bekannt. Wir möchten darauf hinweisen, daß ebenso normale Leberfunktionswerte vorliegen können. Bei $1/3$ unserer Patienten ergaben sich für die CHE z. T. erst bei mehrfachen Bestimmungen eindeutig pathologisch niedrige Werte. Dies macht die Notwendigkeit mehrerer Messungen bei grenzwertigen Befunden deutlich. Ergänzt man die Bestimmung der CHE durch die des Albumin und des PI, wird die Treffsicherheit wesentlich erhöht: wir fanden in jedem Fall zumindest einen Hinweis auf die Funktionsbeeinträchtigung der Leber. In diesem Zusammenhang sollen auch die relativ häufigen Enzymaktivitätserhöhungen der LDH, HBDH und der Amylase (in $1/3$ der Fälle) betont werden. Als ätiologischer Faktor käme hierfür die portale Hypertension in Frage.

Die Überlagerung zweier Enzymbilder kann differentialdiagnostisch große Schwierigkeiten bereiten, zumal wenn - wie bei Leberausfallskoma und Herzversagen - Enzymaktivitätserhöhungen in einem Fall nur selten vorkommen. Naheliegend für Leberausfallskoma mit Gastro-Intestinaler Blutung wäre eine daraus resultierende Komamischform mit Leberzellzerfall (125). GOT- und LDH-Anstieg würden damit im Einklang stehen, nicht aber die normale GLDH. Wegweisend ist die starke Erhöhung der CPK bei erhöhtem LDH/HBDH-Quotienten. Liegen klinisch außerdem keine

Hinweise auf Herzinfarkt vor, dann darf der Skelettmuskel als Quelle des (zusätzlichen) Enzymanstiegs infolge Herzversagens (akute Linksherzinsuffizienz) gelten.

Die als Kriterium der Fettleber beschriebene hochnormale Aktivität der CHE konnten wir nicht bestätigen. Wir führen die eher niedrig normalen CHE-Werte unserer Patienten auf das fortgeschrittene Stadium der Fettleber mit Entzündung und Fibrose zurück und behalten hochnormale CHE-Aktivitäten der unkomplizierten Fettleber (Stadium I) vor. Deutlich erhöhte Transaminasen, erhöhte GLDH, BKS-Beschleunigung und Alpha-Globulinvermehrung sprechen in den untersuchten Fällen weiterhin für ausgeprägte entzündliche Leberschädigung. Ausdruck der schnellen Rückbildungsfähigkeit der alkoholischen Fettleber ist der Abfall der Transaminasen und der GLDH während der Verlaufsbeobachtung.

Als einziger Befund stimmt der Quotient $GOT + GPT / GLDH$ bei Metastasenleber nicht in allen Fällen mit den Literaturangaben überein. Dieser Quotient wird bei Metastasenleber unter die vorwiegend ikterischen Lebererkrankungen subsumiert (119), wodurch er aufgrund unserer Befunde mit an- bis subikterischem Verlauf zusätzlich an Wert einbüßt.

Die chronische Cholangitis überrascht in 1 Fall ($n = 3$) mit normalen Obstruktionsenzymen. Sie verdeutlichen die nicht notwendig faßbar verminderte Exkretionsleistung der Leber. Der Quotient $GPT / GLDH$ ist nach unseren Befunden zur Differentialdiagnose von Gallenwegserkrankungen nur in der Verlaufsbeobachtung geeignet: bei akuter Gallensteinkolik steigt er gegenüber der Cholangitis kontinuierlich an.

Die Enzymmuster bei gleichzeitig vorliegender akuter Gallensteinkolik, Cholangitis und Cholecystitis werden in der Literatur nur getrennt aufgeführt. Da die akute Gallensteinkolik in den meisten Fällen kombiniert ist mit Cholangitis und/oder Cholecystitis, erscheint eine kurze zusammenhängende Darstellung, wie sie sich aus unseren Befunden ergibt, gerechtfertigt: Im Enzymbild dominiert zunächst die akute Gallensteinkolik mit weit über den Rahmen der Cholangitis und Cholecystitis hinausgehenden Enzymaktivitätserhöhungen der APH, LAP, GOT, GPT, GLDH und LDH. Die Quotienten $GPT/GLDH$ und $GOT + GPT/GLDH$ sind kleiner 10. Hinweise auf die entzündliche Gallenwegsaffektion sind in diesem Stadium eine relativ hohe HBDM mit normalem oder nur wenig erhöhtem LDH/BDx -Quotienten, eine beschleunigte BKS und erhöhte Alpha-Globuline sowie evtl. pathologische Leberfunktionswerte, bedingt durch chronischen Verlauf mit stärkerer Leberparenchybeteiligung. In der Regel fallen die erhöhten Enzymaktivitäten bald ab, charakterisiert durch den Anstieg des Quotienten $GPT/GLDH$, wobei das Enzymbild dissoziiert. APH und LAP bleiben gegenüber den übrigen Enzymbefunden deutlich erhöht, auch wenn kein bleibender Verschuß vorliegt. Das Enzymbild gleicht jetzt dem der Cholangitis.

Die Befunde bei malignem Verschußikterus weichen in 3 Punkten von den Literaturangaben ab. Der PI ist im Gegensatz zur CHE und zum Albumin trotz Verschußikterus nicht erniedrigt. Dies bedeutet, daß auch bei ausgeprägter Cholestase die Resorption fettlöslicher Vitamine nicht gestört sein muß. Gleichzeitig ergibt sich aber für den PI eine gegenüber der CHE und dem Albumin wesentlich geringere Empfindlichkeit als Leberfunktionsparameter, die wir auch bei allen anderen Krankheitsgruppen mit Leberfunktionsstörung nachweisen konnten. Nicht be-

stätigen konnten wir die Literaturwerte für den Quotienten GOT + GPT/GLDH (119). Aufgrund des allmählich eintretenden malignen Verschlußikterus sind unserer Meinung nach eher normale GLDH-Aktivitäten zu erwarten mit entsprechend höherem GOT + GPT/GLDH-Quotienten. Schließlich möchten wir darauf hinweisen, daß LDH und HBDH als Malignitätskriterien negativ ausfallen können, wahrscheinlich bedingt durch vermindertes Tumorstadium besonders bei kachektischen Patienten und geschädigtem Organismus (142).

3.3.2 HERZINFARKT

Von manchen Untersuchern wird die vorrangige Bedeutung des EKG (11, 86), von anderen die hohe Treffsicherheit der Enzymaktivitätsbestimmungen und das Fehlen von infarkttypischen EKG-Veränderungen (24) hervorgehoben. Wir konnten bei 8 von insgesamt 10 Patienten mit infarkttypischen EKG-Veränderungen und bei 3 von 7 Patienten mit verschiedenen, nicht infarkttypischen EKG-Veränderungen anhand der Enzymaktivitätsbestimmungen eindeutig einen Herzinfarkt diagnostizieren. Aus diesen Befunden soll keine Wertung EKG- gegen Enzymdiagnostik abgeleitet werden. Vielmehr zeigt sich zum einen die Bedeutung der Enzymbestimmungen gerade bei elektrokardiographisch uncharakteristischen Veränderungen, die 10 - 20 % der Fälle mit Herzinfarkt ausmachen (119, 135); zum anderen wird deutlich, daß bei gleichzeitiger Anwendung beider Untersuchungsmethoden die größte diagnostische Treffsicherheit erreicht wird. Dies rechtfertigt die gleichwertige Berücksichtigung von EKG und Enzymbefunden (120), zumal beide Methoden unterschiedliche Aussagebereiche erfassen (119). Das EKG gibt Auskunft über

die Lokalisation und Anhaltspunkte für die Ausdehnung des Infarktgebietes. Die Verlaufsbeobachtung der Enzymaktivitäten läßt sowohl Rückschlüsse über die Größe des Infarktes als auch eine prognostische Bewertung zu.

Im Folgenden wird ein Vergleich der Ergebnisse der Enzymaktivitätsbestimmungen der GOT, CPK, LDH und HBDH für die Fälle, die für Herzinfarkt charakteristische Werte aufweisen, mit den Literaturangaben (Tabelle 14) durchgeführt.

Der Aktivitätsanstieg der GOT erstreckte sich über einen Zeitraum von 24 Stunden nach Beginn des Präcordialschmerzes und liegt damit über den Werten der Literatur. Genauso verhalten sich CPK, LDH und HBDH. Der Anstiegsbeginn aller Enzyme ist hierbei annähernd gleich. Das Abweichen von den Literaturangaben neben einigen sehr früh erfaßten Anstiegen ist auf ungünstig verteilte Blutabnahmen sowie die verzögerte erste Blutabnahme zurückzuführen. Unsere Befunde belegen nicht den in älteren Arbeiten (35, 49, 68, 111, 121, 127, 146) beschriebenen, im Vergleich zur GOT und CPK deutlich verzögerten Anstieg der LDH und HBDH; beide Enzyme verhalten sich auch bei Patienten, die innerhalb der ersten 12 Stunden nach Infarkteintritt zur Aufnahme kamen, prinzipiell gleich wie GOT und CPK.

Das Maximum der GOT-Aktivität wurde eher früh gemessen und ist am besten mit den Angaben von Szasz und Mitarbeitern (131) zu vereinbaren. Pathologische GOT-Werte fanden wir über einen längeren Zeitraum als erwartet bei gleichzeitig höheren absoluten Enzymaktivitäten. Sowohl das früh erreichte Maximum mit hohen Enzymaktivitäten als auch die langsame Normalisierung sprechen in den vorliegenden Fällen für schwerere Infarktgeschehen (24, 119, 123, 154).

Für die CPK fanden wir das Maximum später als Szasz und Mitarbeiter (131), Thürmer und Mitarbeiter (131) sowie Weber und Wegmann (142), jedoch früher als alle anderen Autoren (11, 57, 68, 78, 81, 95, 106, 111, 119, 121, 127, 146). Nach den erstgenannten Literaturangaben wird das Maximum bis 24 Stunden nach Infarkteintritt erreicht, nach den letztgenannten zwischen 12 (24) bis 36 Stunden. Unsere Befunde mit einem Maximum zwischen 7 und 36 Stunden nach Infarkteintritt erweitern insofern den Zeitraum für das CPK-Maximum auf der einen Seite in Richtung früher, auf der anderen Seite in Richtung später auftretender Maxima. Die Normalisierung erfolgt bis zu 2 Tage später als erwartet, ebenfalls analog der GOT ein Hinweis auf den Schweregrad. Das Vielfache der oberen Grenze der Norm stimmt mit den Angaben von Szasz und Mitarbeitern sowie Weber und Wegmann überein.

Der Zeitraum für das Maximum der LDH-Aktivität ist am ehesten mit den Werten von Pilgerstorfer (106) zu vereinbaren. Die Normalisierung erfolgte deutlich später als die der GOT, die Werte entsprechen den älteren Literaturangaben (35, 49, 68, 111, 121, 127, 146). Das Vielfache der oberen Grenze der Norm stimmt mit den Angaben von Haschen (57) überein.

Die HBDH erreichte ihr Maximum im Vergleich mit den Literaturangaben früher. Die Normalisierung ist mit Haschen (57) und Weber und Wegmann (142) zu vereinbaren, das Vielfache der oberen Grenze der Norm wiederum mit Haschen (57). Beim Vergleich der eigenen Werte von LDH und HBDH ist der Anstiegsbeginn und das Maximum der HBDH gegenüber dem der LDH gering verzögert.

Zusammenfassend stehen unsere Befunde nicht mit denen eines einzelnen Autors vollständig im Einklang. Jede von uns gemachte Beobachtung läßt sich jedoch durch gleichartige Angaben in der Literatur belegen.

Enzymrelationen spielen im Rahmen der Enzymdiagnostik des Herzinfarktes eine wichtige Rolle. Dem Quotienten LDH/HBDH wird von vielen Autoren (49, 57, 106, 135, 141, 142) ein charakteristisches Verhalten zugeschrieben. Um so überraschender nehmen sich unsere Befunde aus. Nur in 3 Fällen fanden wir Werte, die erwartungsgemäß im erniedrigten Bereich liegen; bei den gleichen Patienten konnten wir jedoch ebenso oft normale, z. T. sogar leicht erhöhte Quotienten errechnen. Einige Patienten hatten ausschließlich normale Quotienten. Dem stehen andererseits Werte gegenüber, die über den Normalbereich hinausgehen.

Als Erklärungsmöglichkeiten für das unerwartete Verhalten des LDH/HBDH-Quotienten bieten sich an:

1. In den Fällen mit Leberstauung, erkennbar am Anstieg der GPT und GLDH, kommt eine Verzerrung des LDH-Isoenzymmusters in Richtung der Leberfraktionen in Frage (57, 142, 153).
2. Methodischer Fehler: Weber (140) zeigte, daß bereits geringgradige Fehler von 5 %, wenn sie sich ungünstig addieren, z. B. bei der LDH von + 5 % und bei der HBDH von - 5 %, zu völlig falschen Ergebnissen des Quotienten führen können. Bei Fehlern von 10 % ist die Berechnung des Quotienten sinnlos.

In den vorliegenden Fällen unterscheiden sich Patienten mit und ohne Leberstauung im Verhalten des Quotienten nicht; so weist z. B. Patient 9 einen erniedrigten Quotienten auf, obwohl die erhöhten Aktivitäten der GPT und GLDH eine Leberstauung belegen. Die Erklärung für unsere Befunde ist demnach in methodischen Schwierigkeiten zu suchen. Dafür spricht auch die in unserem Labor durchgeführte Qualitätskontrolle (84):

Richtigkeitskontrolle (Moni-Trol I^R Lot Nr. LTD 104 A)

für LDH, Mittelwert $\bar{X} = 136,3$ mU/ml, Standardabweichung $s = 17,0$ mU/ml, Variationskoeffizient $VK = 12,5 \%$; HBDH, $\bar{X} = 112,3$ mU/ml, $s = 12,1$ mU/ml, $VK = 10,8 \%$. Unsere Befunde einerseits und die Qualitätskontrolle andererseits lassen somit den Quotienten LDH/HBDH unter den Voraussetzungen des Routinelabors als nicht verwertbar erscheinen.

Die Diagnose "Herzmuskel", die der Quotient LDH/HBDH liefern sollte, kann durch Berechnung des Quotienten CPK/GOT mit weniger Aufwand sichergestellt werden. Der fehlende diagnostische Gewinn macht die Bestimmung der HBDH bei Herzinfarkt zusätzlich überflüssig.

Orientierende Untersuchungen zum Verhalten der HLDH bei Herzinfarkt ergaben im Vergleich zur HBDH keine besseren Ergebnisse. Erst eine Absicherung des Normalbereiches der HLDH und des Quotienten LDH/HLDH sowie weitere Untersuchungen bei Patienten mit Herzinfarkt können jedoch eine endgültige Klärung über die Verwertbarkeit dieser LDH-Isoenzym-Bestimmung bringen.

Der Quotient CPK/GOT ermöglicht in allen Fällen mit pathologischen Enzymaktivitäten innerhalb des angegebenen Zeitraumes von 6 - 29 Stunden nach Infarkteintritt die Organdiagnose "Herzmuskel". Szasz und Mitarbeiter (131) haben auf die klinische Bedeutung dieses bisher wenig gebräuchlichen Quotienten bei Herzinfarkt hingewiesen. Durch die einfache und zuverlässige Bestimmung der aktivierten CPK, die in der Enzymdiagnostik des Herzinfarktes unersetzlich geworden ist, ist dieser Quotient besonders wertvoll.

Als nicht so empfindlich erwies sich das Verhältnis GOT/GPT zum Ausschluß einer sekundären Leberschädigung. Der Quotient sprach nur in 2 Fällen für eine hämodynamische Dekompensation mit Leberstauung. In 3 weiteren Fällen lag eine Erhöhung der GPT, davon zweimal mit

deutlichem GLDH-Anstieg, ohne Erniedrigung dieses Quotienten vor. Das Verhalten der GLDH - wir fanden die höchsten Aktivitäten bei gleichzeitig erniedrigtem GOT/GPT-Quotienten - spricht dafür, daß das Verhältnis GOT/GPT erst bei ausgeprägter Leberschädigung abnimmt. Der Aussagewert bleibt auf die ersten 36 Stunden nach Infarkteintritt beschränkt; eine sich danach entwickelnde hämodynamische Dekompensation mit Leberstauung (Patient 3) ist nur durch die Bestimmung der GPT und GLDH zu erfassen.

Geringe Aktivitätsunterschiede der GPT bewirken bereits deutliche Veränderungen im Verhältnis CPK : GOT : GPT, das bei einer Konstellation von 20 : 4 : 1 als pathognomonisch für Herzinfarkt gilt. Dies ist bei der Bewertung dieses Verhältnisses zu berücksichtigen.

Die Besprechung der CHE findet sich in Kapitel 3.2.7

4. ZUSAMMENFASSUNG

1. Aufgabe dieser Arbeit war die Untersuchung der Bedeutung von Langzeitprofilen der Serum-Enzymaktivitäten bei verschiedenen Lebererkrankungen und beim Herzinfarkt. Die Arbeit enthält in einem ersten Teil eine ausführliche Beschreibung der Methoden zur Bestimmung der Aktivität folgender Enzyme: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Lactat-Dehydrogenase (LDH), Alpha-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (HBDH), hitzestabile LDH (HLDH), Creatinphosphokinase (CPK), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH), saure Phosphatase (SPH) mit tartrat-hemmbarer SPH, alkalische Phosphatase (APH), Leucin-Amino-peptidase (LAP), Cholinesterase (CHE) und Amylase.
2. In einem zweiten Teil wird eine Literaturübersicht über die diagnostische Aussagekraft pathologisch erhöhter bzw. erniedrigter Enzym-Aktivitäten im Serum gegeben. Aus dieser Übersicht werden für die einzelnen Erkrankungen sogenannte "Sollwerte" der einzelnen Enzyme abgeleitet.
3. Es schließen sich die Ergebnisse der Enzym-Verlaufsbeobachtungen bei verschiedenen Lebererkrankungen an, die in Tabelle 1 im einzelnen aufgeführt sind. Es werden bekannte Ergebnisse und klinische Interpretationen zum Teil bestätigt, auch im Hinblick auf Enzymaktivitäts-Quotienten. Abweichende und überraschende Ergebnisse sind in der Diskussion besprochen. Stellvertretend für viele andere Befunde seien hier die Ergebnisse bei Gallenwegsverschlüssen zusammenfassend dargestellt: Bei der akuten Gallensteinkolik findet man weit über den Rahmen der Cholangitis oder Cholecystitis hinaus-

gehende Enzymaktivitätserhöhungen der APH, LAP, GOT, GPT, GLDH und LDH. Die Quotienten GPT/GLDH und GOT+GPT/GLDH sind kleiner als 10. Auf eine entzündliche Gallenwegsaffektion weisen in diesem Stadium eine relativ hohe HBDH mit normalem oder nur wenig erhöhtem LDH/HBDH-Quotienten hin. APH und LAP bleiben im weiteren Verlauf deutlich erhöht, auch wenn kein bleibender Verschluß vorliegt.

Nicht bestätigt wurden Literaturangaben über niedrige Quotienten GOT+GPT/GLDH bei malignem Verschlußikterus.

4. Bei 8 von insgesamt 10 Patienten mit infarkt-typischen EKG-Veränderungen und bei 3 von 7 Patienten mit verschiedenen, nicht infarkt-typischen EKG-Veränderungen konnte anhand der Enzymaktivitätsbestimmungen eindeutig ein Herzinfarkt diagnostiziert werden. Der Wert der Enzymaktivitätsbestimmungen zeigt sich besonders bei elektrokardiographisch uncharakteristischen Veränderungen, welche etwa 10 bis 20 % der Fälle mit Herzinfarkt ausmachen.

Die Verlaufsbeobachtung der Enzymaktivitätsveränderungen nach Herzinfarkt zeigte, daß der Anstiegsbeginn aller Enzyme praktisch gleichzeitig war. Insbesondere wurde keine Verzögerung des Anstiegs der LDH und HBDH beobachtet. Das Maximum des CPK-Anstiegs lag zwischen der 7. und der 36. Stunde nach Infarkt-Eintritt.

Enttäuschend sind die Befunde mit dem Quotienten LDH/HBDH. Nur bei 3 von 11 Enzym-positiven Fällen wurden die erwarteten erniedrigten Quotienten gefunden. Für diese von den Literatur-Berichten abweichenden Befunde kommen das reine Enzymbild verändernde Leberstauungen sowie in der routinemäßigen Enzymaktivitätsbestimmung kaum zu vermeidende methodische Fehler als Ursache in Frage.

Sehr brauchbar ist dagegen der Quotient CPK/GOT. Bei pathologisch erhöhten Werten läßt sich der Herzmuskel als Quelle für die CPK ausschließen, wenn die GOT-Aktivität disproportioniert weniger ansteigt.

5. Erstmals beschrieben und ausführlich diskutiert (Seite 175) wird ein innerhalb von 36 Stunden nach dem Infarkt-Ereignis zu beobachtender Anstieg der Cholinesterase. Als Erklärung bietet sich eine Aktivierung der CHE durch eine erhöhte Katecholamin-Ausschüttung an.

5. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 APPEL, W.: Peptidasen. In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Auflage, Bd. 1, S. 906 (Verlag Chemie, Weinheim 1970)
- 2 AUVINEN, S., A. KONTTINEN: The Diagnostic Value of Serum LDH Isoenzymes und Heat-Stable and Urea-Stable LDH Measurements. *Acta med.scand.* 189, 191 (1970)
- 3 BARMAN, T. E.: Enzyme handbook. Vol. I, II. Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1969
- 4 BERGMAYER, H. U.: Grundlagen der enzymatischen Analyse, In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Aufl. Bd. 1, S. 101 (Verlag Chemie, Weinheim 1970)
- 5 BERGMAYER, H. U. und E. BERNT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase. UV-Test mit Malat-Dehydrogenase als Indikator-Enzym. In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Aufl., Bd. 1, S. 685 (Verlag Chemie, Weinheim 1970)
- 6 BERGMAYER, H. U. und E. BERNT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase. UV-Test mit Lactat-Dehydrogenase als Indikator Enzym. In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Aufl., Bd. 1, S. 717 (Verlag Chemie, Weinheim 1970)
- 7 BERGMAYER, H. U. und E. BERNT: Lactat-Dehydrogenase. UV-Test mit Pyruvat und Lactat. In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Aufl., Bd. 1, S. 533 (Verlag Chemie, Weinheim 1970)
- 8 BERGMAYER, H. U. und E. BERNT, M. GRASSL und G. MICHAL: Ermittlung von Meßergebnissen. In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Aufl., Bd. 1, S. 273 (Verlag Chemie, Weinheim 1970)
- 9 BERGMAYER, H. U., E. BERNT, R. LACHENICHT: Alkalische Phosphatase im Serum. Bestimmung mit Analysen-Automaten. In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Aufl., Bd. 1, S. 827 (Verlag Chemie, Weinheim 1970)

- 10 BIANCHI, J., J. DE GROOTE, V. DESMET, P. GEDIGK,
G. KORB, H. POPPER, H. POULSEN, P. J. SCHEUER,
M. SCHMID, H. THALER, W. WEPLER: Morphologische
Kriterien der Virushepatitis. Dtsch. Med. Wschr.
96, 1817 (1970)
- 11 BLÖMER, H., C. S. SO und F. KIEFHABER: Zur Diagnose
des frischen Herzinfarktes. Vergleichende Un-
tersuchungen zwischen Elektrokardiogramm und
Serumenzymen. Münch. Med. Wschr. 106, 1053 (1964)

BOEHRINGER MANNHEIM GMBH - FIRMENDRUCKSCHRIFTEN
(Biochemica-Abteilung)

- 12 Die Theorie des enzymatischen Tests. 1971
- 13 Berechnung von Substratkonzentrationen und
Enzymaktivitäten. April 1971
- 14 Bestimmung der Aktivität der GOT. 2. Aufl. 1970
- 15 Bestimmung der Aktivität der GPT. 2. Aufl. 1970
- 16 Bestimmung der Aktivität der Laktatdehydrogena-
se im Serum - UV-Test mit NADH. 2. Aufl. 1966
- 17 Bestimmung der Aktivität des LDH-1-Isoenzyms,
Aufl. 1969
- 18 Bestimmung der Aktivität der alkalischen Phos-
phatase im Serum. 2. Aufl. 1966
- 19 Bestimmung der Aktivität der sauren Phosphatase
im Serum. 2. Aufl. 1966
- 20 Mikrolitermethode LAP. Aufl. 1969
- 21 Bestimmung der Aktivität der Glutamat-Dehydroge-
nase (GLDH). 6. Aufl. 1969
- 22 Bestimmung der Aktivität der Cholinesterase.
1. Aufl. 1970
- 23 Bestimmung der Aktivität der Creatin-Phospho-
kinase (CPK-aktiviert). 1. Aufl. 1970
- 24 BRANDES, H. und F. ANSCHÜTZ: Der Myokardinfarkt und
die GO-Transaminase. Diagnostik 3, 203 (1970)

- 25 BREUER, H., H. W. SCHREIBER, M. SCHÖNFELDER und K. H. SCHRIEFERS: Über die Bedeutung der Cholinesterasen und Transaminasen bei chirurgischen Lebererkrankungen. In: G. A. Martini und E. Hafler, Leber- und Pankreas-Enzymologie. Bibliotheca Gastroenterologica. Fasc. 4, S. 90. Basel - New York 1961, S. Karger AG
- 26 BRÜHL, W.: Leber- und Gallenwegserkrankungen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970
- 27 BUCHWALSKY, R. und E. ZEH: Zentraler Venendruck und klinische Symptomatologie beim frischen Herzinfarkt. Z. Kreislaufforschung 61, 124 (1972)
- 28 CORREIA, J. P., A. S. BAPTISTA und M. P. S. ALVES: The Pathology of Hepatic Cirrhosis. A study of 70 biopsies and their clinical correlations. Acta hepatosplenologica 18, 470 (1971)
- 29 JROCKSON, R. A.: Lactic Dehydrogenase in Renal Disease. Lancet, January 21 (1961) p. 140
- 30 CROSS, D. G. and H. F. FISHER: The Mechanism of Glutamate Dehydrogenase Reaction. J. Biol. Chem. 245, 2612 (1970)
- 31 DALE, J. and E. MYHRE: Lactate Dehydrogenase and Mechanical Trauma of Erythrocytes. Acta med. scand. 191, 133 (1972)
- 32 DALLÜGE, K.-H., H.-J. EICHORN, R. ZIEGENBEIN, J. HÜTTNER und E. RICHTER: Die Wertigkeit von Serumfermentuntersuchungen für die Erkennung von Rezidiven und/oder Metastasen bösartiger Geschwülste. 1. Mitteilung. D. Dtsch. Gesundheitswesen 26, 2153 (1971)
- 33 DEVENYI, P., J. RUTHERDALE, G. SERENY, J. S. OLIN: Clinical Diagnosis of Alcoholic Fatty Liver. Amer. J. Gastroent. 54, 597 (1970)
- 34 DONATH, R.: Die Halbwertszeit der Elimination der Serumglutamatdehydrogenase und deren Einfluß auf die Anwendung des GPT/GLDH-Quotienten für die Diagnose des akuten Verschlußikterus. D. Dtsch. Gesundheitswesen 26, 2319, (1971)
- 35 DUBACH, U. J., J. MARGRETH: Enzymbestimmung beim Herzinfarkt mit besonderer Berücksichtigung der diagnostischen Bedeutung der Alpha-Hydroxybutyratdehydrogenase. Dtsch. Med. Wschr. 90, 1429 (1965)

- 36 EISENBURG, J.: Die klinische Bedeutung der Lactatdehydrogenase. Dtsch. Med. Wschr. 94, 1882 (1969)
- 37 ELLIS, G. and D. M. GOLDBERG: Serum Alpha-Hydroxybutyrate Dehydrogenase Activity: An Improved Method. Amer. J. Clin. Path. 56, 627 (1971)
- 38 ELSTER, K.: Chronische Hepatitis - Klassifikation und Definition. Endoscopy 3, 216 (1971)
- EPPENDORF HAMBURG (NETHELER UND HINZ), FIRMENDRUCK-SCHRIFTEN
- 39 GOT im Serum. Nr. AV 721 MV
- 40 GPT im Serum. Nr. AV 731 MV
- 41 LDH im Serum. Nr. AV 1200 MV
- 42 Alkalische Phosphatase im Serum, Kinetischer Test. Nr. AV 1655 MV
- 43 Saure Phosphatase im Serum. Nr. AV 1600 MV
- 44 Alpha-Amylase im Serum und im Harn. Nr. AV 106 MV
- 45 EWEN, L. M. and J. GRIFFITHS: Patterns of Enzyme Activity Following Myocardial Infarction and Ischemie. Amer. J. Clin. Path. 56, 614 (1971)
- 46 EWERS, H. R., J. FISCHER und G. BRITTINGER: Zur Frage der Spätschäden an der Leber nach Hepatitis infectiosa. Dtsch. Med. Wschr. 95, 2266 (1970)
- 47 FERRERO, E., M. ANTOGNETTI: Glutamic oxalacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase in congestive heart failure. Minerva cardiologica 12, 193 (1964)
- 48 FINTELMANN, V. und H. LINDNER: Diagnostische Bedeutung der Serumcholinesterase bei Leberkrankheiten. Dtsch. Med. Wschr. 95, 469 (1970)
- 49 FORSTER, G., S. FEISLI: Zur diagnostischen Bedeutung der Alpha-Hydroxybutyrate-Dehydrogenase des Serums. Helv. med. Acta 31, 389 (1964)
- 50 FRANK, H. und J. LEODOLTER: Leberzirrhose. Dtsch. Med. Wschr. 96, 1291 (1971)

- 51 GERLACH, U.: Enzymaktivität im Serum bei Krankheiten der Leber und Gallenwege. In: F. W. Schmidt, Praktische Enzymologie, Grundlagen, Gesichertes und Grenzen. Bd. 1, S. 165 (Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart 1968)
- 52 GERLACH, U., G. EBERHARDT, L. PAUL, W. OBERWITTLER und N. VAN HUSEN: Über eine Beziehung zwischen sogenannter Dünndarmphosphatase und Pseudo-cholinesterase im Serum bei Leberzirrhose. Klin. Wschr. 49, 997 (1971)
- 53 GOEBELL, H.: Diagnostische Möglichkeiten mit der Bestimmung der Amylase und Lipase in Körperflüssigkeiten. Internist 11, 117 (1970)
- 54 GOEBELL, H., CH. BODE, U. LEPLER und G. A. MARTINI: Funktionsuntersuchungen des exokrinen Pankreas bei Leberzirrhosen verschiedener Ätiologie, Hämochromatose und nach portocavalem Shunt. Acta hepato-splenologica 18, 437 (1971)
- 55 GROSS, R., D. JAHN, P. SCHÖLMEICH: Lehrbuch der Inneren Medizin. F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1970
- 56 GROOTE, J. De, V. DESMET, P. GEDIGK, G. KORB, H. POPPER, H. POULSEN, P. J. SCHEUER, M. SCHMID, H. THALER, E. UEHLINGER und W. WEPLER: Systematik der chronischen Hepatitis. Dtsch. Med. Wschr. 93, 2101 (1968)
- 57 HASCHEN, R. J.: Enzymdiagnostik. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1970
- 58 HECK, J., K. KEITEL und G. GEHRMANN: Zwischenbilanz des Zieve Syndroms. Dtsch. Med. Wschr. 95, 2085 (1970)
- 59 HEISIG, N.: Über das Pankreaskarzinom. Z. Gastroenterologie 6, 163 (1968)
- 60 IRSIGLER, K., K. KRYPSIN-EXNER, M. MILDSCHUH, H. POINTNER und P. SCHMIDT: Lebermorphologie und Leberfunktion im Delirium tremens. Dtsch. Med. Wschr. 96, 9 (1971)
- 61 JACOBSON, K.: The determination of tartrate-inhibited phosphatase in serum. Scand. J. clin. Lab. Invest. 12, 367 (1960)

- 62 JOHN, H.-D. und W. WEPLER: Zum Problem der hepatitischen Zirrhose. Dtsch. Med. Wschr. 95, 1401 (1970)
- 63 KALK, H.: Über die Fettleber. Münch. Med. Wschr. 107, 1141 (1965)
- 64 KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967
- 65 KEESER, ED.: Über die medikamentöse Beeinflussung der Cholinesterase. Klin. Wschr. 17, 1811 (1938)
- 66 KIEF, W., B. KLEIN und E. MÖLLER: Enzymbewegungen unter körperlicher Belastung bei trainierten und untrainierten Probanden. Med. Klinik 67, 195 (1972)
- 67 KLEIN, CH., H. REIKOWSKI, D. MÜTING, U. MATZANDER und B. v. SEEBACH: Kasuistischer Beitrag zur Klinik des Leberechinokokkus. Die Med. Welt 22 (N. F.): 1647 (1971)
- 68 KLEVENOW, W., K. BONITZ, P. LAURENTIUS: Das diagnostische Spektrum bei Herzinfarkt. Dtsch. Med. Wschr. 92, 7 (1967)
- 69 KLUGE, A. und H. HAUG: Durch Thrombozyten bedingte Enzymaktivitätserhöhungen der LDH, MDH und ALD in menschlichem Serum. Med. Welt 21 (N. F.): 1981 (1970)
- 70 KOMMERELL, B. und A. STIEHL: Zur pathophysiologischen und klinischen Bedeutung der wichtigsten Laboruntersuchungen bei Hepatitis und Zirrhose. Med. Welt 21 (N. F.): 672 (1970)
- 71 KONTTINEN, A. et al.: The diagnosis of hepatobiliary diseases by serum enzyme analyses. Acta med. scand. 189, 529 (1971)
- 72 KRÖNER, H.: Zellschädigung und Serumenzyme. Dtsch. Med. Wschr. 96, 551 (1971)
- 73 KUNTZ, E.: Die Fettleber. Münch. Med. Wschr. 113, 1540 (1971)
- 74 KÜSTNER, W., D. PRASSE und J. WEINREICH: LDH-Isoenzym-Bestimmungen bei inneren Krankheiten. Med. Klinik 63, 605 (1971)

- 75 LAUDAHN, G., H. HEYCK und U. F. FEUSTEL: Enzyme im Serum bei Muskelkrankheiten. In: F. W. Schmidt, Praktische Enzymologie. Grundlagen, Gesichertes und Grenzen. Bd. 1; S. 249 (Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart 1968)
- 76 LAUDAHN G., E. HARTMANN, E. M. ROSENFELD, H. WEYER und H. W. MUTH: Normalwerte der Serumtransaminasen bei Verwendung substratoptimierter Testansätze zur Aktivitätsmessung. Klin. Wschr. 48, 838 (1970)
- 77 LEHMANN, F.-G.: Glutamatdehydrogenase aus menschlicher Leber. VI. Klin. Wschr. 49, 1065 (1971)
- 78 LEHMANN, F.-G., K. W. SCHNEIDER: Die enzymatische Diagnose des Herzinfarktes. IV. Serumenzymmuster beim Herzinfarkt. Enzymol. biol. clin. 6, 66 (1966)
- 79 LELBACH, W. K.: Die alkoholische Fettleber - Ihre Rückbildung durch Alkoholabstinenz. Münch. Med. Wschr. 113, 1549 (1971)
- 80 LINDY, S. and A. KONTTINEN: Urea-Stable Lactate Dehydrogenase as an Index of Cardiac Isoenzymes. Amer. J. Cardiol. 19, 563 (1971)
- 81 MAASSEN, J. H., H. BROU: Kritische Bemerkungen zur Enzymdiagnostik beim Herzinfarkt. Münch. Med. Wschr. 104, 2497 (1962)
- 82 MAMMEN, E. F.: Gerinnungsstörungen bei Lebererkrankungen. Dtsch. Med. Wschr. 95, 2241 (1970)
- 83 MARKHOFF, N. und E. KAISER: Krankheiten der Leber und der Gallenwege in der Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1962
- 84 MARSCHNER, I.: Zur Qualitätskontrolle und Methodischen Rationalisierung in der klinischen Chemie. Dissertation Universität München, 1970
- 85 MASSOD, M. F., K. R. WERNER and S. L. Mc GUIRE: Kinetic Determination of Serum Alkaline Phosphatase Activity. Amer. J. Clin. Path. 54, 110 (1970)
- 86 MERRILL, St. L. and P. M. LEE: An autopsy study of the accuracy of the electrocardiogram in the diagnosis of recurrent myocardial infarction. Amer. Heart J. 81, 48 (1971)

- 87 MISCHOL, H. R.: Klinische Bedeutung einer Erhöhung der sauren Serumphosphatase.
Dtsch. Med. Wschr. 95, 1635 (1970)
- 88 MISCHOL, H. R.: Methodik und Fehler bei der Bestimmung der sauren Serumphosphatasen.
Dtsch. Med. Wschr. 95, 1610 (1970)
- 89 MÜLLER, F. v. , O. SEIFERT, Hrsg. H. v. KRESS:
Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik. Bergmann, München 1966
- 90 MÜTING, D.: Der Eiweißstoffwechsel bei Leberkrankheiten. Beiträge zur praktischen Medizin.
Enke-Verlag, Stuttgart 1963
- 91 MÜTING, D. und H. BURCHARD v. SEEBACH: Medikamentös bedingte Leberschäden.
Münch. Med. Wschr. 113, 1557 (1971)
- 92 MYHRE, E., J. DALE and K. RASMUSSEN: Quantitative Aspects of Hemolysis in Aortic Valvular Disease und Ball Valve Prosthesis.
Acta med. scand. 189, 101 (1971)
- 93 MYHRE, E., K. RASMUSSEN and A. ANDERSEN: Serum lactic dehydrogenase activity in patients with prosthetic heart valves: A parameter of intravascular hemolysis. Amer. Heart J. 80, 463 (1970)
- 94 NENNER, M.: Gleichzeitige Bestimmung der Aktivität der Acetylcholinesterase (E. C. 3.1.1.7.) in Vollblut, Plasma und Erythrocyten mit dem automatischen Titrator.
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 8, 537 (1970)
- 95 NISSEN, N. J., P. RANLOV, J. WEIS: Evaluation of four different enzymes in the diagnosis of acute myocardial infarction.
Brit. Heart J. 27, 520 (1965)
- 96 NOTHMAN, M. M., A. D. CALLOW: Investigations of the Origin of Amylase in Serum and Urine.
Gastroenterology 60, 82 (1971)
- 97 NYGREN, A.: The Ischemic Lactic Acid Response and the Muscle LDH-Isoenzyme Pattern in Alcoholics.
Acta med. scand. 190, 283 (1971)
- 98 NYGREN, A. and L. SUNDBLAD: Lactate Dehydrogenase Isoenzyme Patterns in Serum and Skeletal Muscle in Intoxicated Alcoholics. Acta med. scand. 189, 303 (1971)

- 99 OHLEN, J. und H. LEY: Vergleichende Aktivitätsbestimmungen der alkalischen Phosphatase in Serum, Gallenblase und Choledochusgalle.
Klin. Wschr. 48, 1056 (1970)
- 100 OHLEN, J. und J. RICHTER: Eine Isoenzymbestimmung der alkalischen Phosphatase.
Dtsch. Med. Wschr. 96, 343 (1971)
- 101 OLDERSHAUSEN, H. F. v. und E. REGOEJZI: Über Serumfermentuntersuchungen bei der Leberzirrhose und ihren Vorstadien unter besonderer Berücksichtigung des chronischen Alkoholismus. In: G. A. Martini und E. Hafter, Leber- und Pankreasenzymologie. Bibliotheca Gastroenterologica. Fasc. 4, S. 79, Basel - New York 1961, S. Karger AG
- 102 OSSENBURG, F. W., W. MARTIN, J. SAEGLER und D. HAHN: Enzymentgleisungen bei Intoxikationen.
Münch. Med. Wschr. 112, 1730 (1970)
- 103 OTTO, G. F. und W. L. BRÜCKNER: Leberenzymmuster im Serum nach Magenoperationen.
Med. Klinik 66, 1603 (1971)
- 104 PETERS, T. J. and J. S. DAVIS: Serum Heart-Stable Lactate Dehydrogenase in the Diagnosis of Myocardial Infarction. J. Amer. med. Ass. 209, 1186 (1969)
- 105 PHILIPPEN, R.: Die Hämochromatose.
Münch. Med. Wschr. 114, 174 (1972)
- 106 PILGERSTORFER, W.: Laboratoriumsdiagnostik des frischen Herzinfarktes. Diagnostik 3, 199 (1970)
- 107 PILZ, W.: Cholinesterasen. In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse. 2. Aufl., Bd. 1, S. 792 (Verlag Chemie, Weinheim 1970)
- 108 POPPER, H. und H. SCHAFFNER: Die Leber. Struktur und Funktion. Dtsch. Übersetzung und Bearbeitung von W. Eger und J. Haller, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961
- 109 RAINER, H. und H. SCHNACK: Zur Leberfunktion bei primären und sekundären Lebertumoren.
Wiener Klin. Wschr. 83, 636 (1971)
- 110 REIMANN, R. und P. SCHWANDT: Frischer Herzinfarkt und freie Fettsäuren. Dtsch. Med. Wschr. 96, 93 (1971)

- 111 RETTENBACHER-DÄUBNER, H. und H. RIEDER: Creatinphosphokinase und LDH-Isoenzyme beim Herzinfarkt. Wiener Klin. Wschr. 75, 833 (1963)
- 112 RICHTER, J. und J. OHLEN: Hyperthyreose und die Isoenzyme der alkalischen Phosphatase. Dtsch. Med. Wschr. 96, 196 (1971)
- 113 RISSEL, E., H. SCHNACK und F. WEWALKA: Papierelektrophoretische Serumweißveränderungen bei Virushepatitiden. Klin. Wschr. 34, 1184 (1956)
- 114 RÖSSLER, R. und K. HAVEMANN: Zur Pathogenese der chronischen Hepatitis. Dtsch. Med. Wschr. 95, 34 (1970)
- 115 SCHERSTÉN, T., B. BJÖRNTORP, S. BJÖRKERUD, S. SMEDS und R. EKHOLM: Liver Cell Function in Infectious Hepatitis in man. Acta hepato-splenologica 17, 375 (1970)
- 116 SCHMID, M.: Zum Begriff der lupoiden Hepatitis. Dtsch. Med. Wschr. 95, 783 (1970)
- 117 SCHMIDT, E.: Enzymdiagnostik: Methodik und Interpretation. Therapeutische Berichte Bayer Leverkusen 43, 137 (1971)
- 118 SCHMIDT, E.: Glutamat-Dehydrogenase. UV-Test. In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse. 2. Aufl., Bd. 1, S. 607 (Verlag Chemie, Weinheim 1970)
- 119 SCHMIDT, E. und F. W.: Enzym-Fibel. Schrift der Biochemischen Abteilung C. F. Boehringer und Söhne, Mannheim 1966
- 120 SCHNEIDER, K. W.: Differentialdiagnose ischämischer Herzerkrankungen. Münch. Med. Wschr. 112, 617 (1970)
- 121 SCHNEIDER, K. W. und F. G. LEHMANN: Die enzymatische Diagnose des Herzinfarktes. I. Verhalten der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, der LDH, Alpha-Hydroxybutyratdehydrogenase und der Creatinphosphokinase beim Herzinfarkt. Enzym. biol.clin. 6, 25 (1966)
- 122 SCHRÖDER, H., K. WINNEFELD, K. MORITZ und D. BEUTHNER: Verlaufsbeobachtungen der Serumaktivitäten von Alpha-Amylase und Lipase bei chirurgischen Gallenwegsleiden. Zbl. Chir. 96, 1441 (1971)

- 123 SCHULZ, T. W., W. MEESMANN, J. TÜTTEMANN, D. MAHRUN und G. SCHLEY: Plasmaenzymaktivitäten und Myokardmorphologie nach akutem experimentellem Koronarverschluß in Abhängigkeit von Spontankollateralen des Herzens. Z. Kreislaufforschung 61, 1 (1972)
- 124 SELMAIER, H., J. VIDO, E. WILDHIRT und H. ORTMANS: Die chronisch-nekrotisierende Hepatitis. Dtsch. Med. Wschr. 95, 1397 (1970)
- 125 SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970
- 126 STEFENELLI, N.: Über die Fähigkeit der geschädigten Leber, Serumcholinesterase zu bilden. In: G. A. Martini und E. Hafler, Leber- und Pankreas-Enzymologie. Bibliotheca Gastroenterologica. Fasc. 4 Basel, New York 1961, S. 75, S. Karger AG
- 127 STEIN, E. und M. EGGSTEIN: Enzymdiagnostik des Herzinfarktes. Dtsch. Med. Wschr. 90, 772 (1965)
- 128 STEIN, G., W. GERHARDT und G. STEIN: Serumanalyse und Amylaseclearance bei Gesunden und Nierenkranken. Med. Klin. 65, 1655 (1970)
- 129 STREET, H. V.: Alpha-Amylase. Messung des Jod-Stärke-Komplexes. In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Aufl., Bd. 1, S. 835 (Verlag Chemie, Weinheim 1970)
- 130 SZASZ, G., E.-W. BUSCH und H. B. FAROHS: Serum Kreatinkinase, I. Methodische Erfahrungen und Normalwerte mit einem handelsüblichen Test. Dtsch. Med. Wschr. 95, 829 (1970)
- 131 SZASZ, G., E.-W. BUSCH und H. B. FAROHS: Serum Kreatinkinase, II. Erfahrungen beim Herzinfarkt und anderen cardiologischen Erkrankungen mit der aktivierten Rückwärtsreaktion. Dtsch. Med. Wschr. 96, 980 (1971)
- 132 THALER, H.: Leberbiopsie. Ein klinischer Atlas der Histopathologie. Berlin u. a., Springer 1969
- 133 THOMAS, K., F. HOFMANN und R. STRITZKE: Ein Beitrag zur Problematik der genetisch determinierten Cholinesterasetypen im Serum. D. Dtsch. Gesundheitswesen 25, 1785 (1970)

- 134 THÜRMER, J. und P. LÜBCKE: Zur Diagnostik des frischen Herzinfarktes mit der aktivierten Serum-Kreatin-Phosphokinase (CPK), Münch. Med. Wschr. 114, 719 (1972)
- 135 TRAUTSCHOLD, I., unter Mitarbeit von G. SCHWEITZER: Enzyme im Serum bei Herzerkrankungen. In: F. W. Schmidt, Praktische Enzymologie. Grundlagen, Gesichertes und Grenzen. Bd. 1, S. 197 (Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart 1968)
- 136 VOLEK, V.: Serum Transaminases in the clinical Picture of Liver Diseases. Acta Universitatis Carolinae Medicae - Monographia XXXI - 1967. Universita Karlova. Prag.
- 137 VOGELBERG, K. H., F. A. GRIES, H. D. MISS, K. JAHNKE: Die Hyperlipämie bei chronischem Alkoholabusus. Dtsch. Med. Wschr. 96, 13 (1971)
- 138 WALTER, K. und Ch. SCHÜTT: Saure und alkalische Phosphatase im Serum (Zwei-Punkt-Methode). Alkalische Phosphatase im Serum. In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse. 2. Aufl., Bd. 1, S. 818/823. (Verlag Chemie, Weinheim 1970)
- 139 WEBER, H.: Die Bedeutung der Leucin-Aminopeptidase. Dtsch. Med. Wschr. 94, 181 (1969)
- 140 WEBER, H.: Indikationen zur Bestimmung der Alpha-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (HBDH) im Serum. Dtsch. Med. Wschr. 96, 1534 (1971)
- 141 WEBER, H.: Die klinische Bedeutung des LDH/HBDH Quotienten. Dtsch. Med. Wschr. 96, 1607 (1971)
- 142 WEBER, H. und T. WEGMANN: Atlas der klinischen Enzymologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968
- 143 WEGMANN, T.: Diagnostik der Echinokokkenkrankheit. Dtsch. Med. Wschr. 96, 75 (1971)
- 144 WEISS, G.: Diagnostische Bewertung von Laborbefunden. J. F. Lehmanns Verlag, München 1969
- 145 WEPLER, W. und E. WILDHIRT: Klinische Histopathologie der Leber. Ein Atlas. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968

- 146 WEST, M., J. ESHCHAR and H. J. ZIMMERMANN: Serum enzymology in the diagnosis of myocardial infarction and related cardiovascular conditions. Med. Clin. North Amer. 50, 171 (1966)
- 147 WEWALKA, F.: Enzyme bei Knochenerkrankungen und Cholestase. In: F. W. Schmidt, Praktische Enzymologie. Grundlagen, Gesichertes und Grenzen. Bd. 1, S. 319 (Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart 1968)
- 148 WEWALKA, F.: Das Enzymbild bei Erkrankungen der Leber. Wiener Klin. Wschr. 83, 590 (1971)
- 149 WILKINSON, J. H.: LDH, (Alpha-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase) UV-Test. In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse. 2. Aufl., Bd. 1, S. 564 (Verlag Chemie, Weinheim 1970)
- 150 WUHRMANN, F. und Ch. WUNDERLY: Die Bluteiweißkörper des Menschen. III. Aufl., B. Schwabe, Basel 1957

L I T E R A T U R - A N H A N G

- 151 SCHMIDT, E. und F. W.: Leber-Erkrankungen. In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Aufl., Bd. 1, S. 14 (Verlag Chemie, Weinh. 1970)
- 152 RATLIFF, Ch., Th. W. CULP, F. F. HALL: Serum Lactic Dehydrogenase and Other Enzymes in Malignant Disease. Amer. J. Gastroent. 56, 199 (1971)
- 153 ABER, C. P., P. E. BRUNT, E. W. JONES, T. G. RICHARDS, A. H. SHORT, V. BERNSTEIN: Liver function after myocardial infarction. Lancet, June 25, 1391 (1966)
- 154 GERLACH, U.: Ergebnisse von Enzymaktivitätsbestimmungen im Serum bei inneren Krankheiten. Dtsch. Arch. klin. Med. 207, 510 (1961)
- 155 GERLACH, U.: Herz-Erkrankungen. In: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse. 2. Aufl., Bd. 1, S. 30 (Verlag Chemie, Weinheim 1970)

- 156 HAUSS, W. H., U. GERLACH und E. SCHÜRMEYER: Über die Pathogenese und die klinische Bedeutung der Hyperfermentämie.
Dtsch. Med. Wschr. 83, 1310 (1958)
- 157 HAUSS, W. H., H. J. LEPPELMANN: Über Änderung von Fermentaktivitäten im Serum als Ausdruck einer unspezifischen Reaktion des Organismus. I. Mitteilung. Klin. Wschr. 35, 65 (1957)
- 158 HAUSS, W. H., H. J. LEPPELMANN: Über Änderung von Fermentaktivitäten im Serum als Ausdruck einer unspezifischen Reaktion des Organismus. II. Mitteilung. Klin. Wschr. 35, 71 (1957)
- 159 HAUSS, W. H., H. J. LEPPELMANN und H. PLÄNITZ: Über Schwankungen von Fermentaktivitäten in der Leber bei experimentellen Eingriffen und bei Infektionskrankheiten. Klin. Wschr. 35, 957 (1957)
- 160 WEBER, H.: Rasche und einfache Ultramikromethode zur Bestimmung der Serumcholinesterase.
Dtsch. Med. Wschr. 91, 1927 (1966)

Lebenslauf

Personalien: Zelzer, Peter
geb. 17. 11. 1947
in Orschweier

Eltern: Franz und Anna Zelzer
Geschwister: 2 Brüder
Wohnort: Lahr

Schulbildung: Volksschule: 1954 - 1958
Gymnasium: 1958 - 1966
Abitur: Oktober 1966

Studium: ab Sommersemester 1967 Medizin
an der Universität München
Vorphysikum: 1968
Physikum: 1969
Staatsexamen: Juli 1973

